

(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2010-77139

(P2010-77139A)

(43) 公開日 平成22年4月8日 (2010. 4. 8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 6 3
C07D 405/04 (2006.01)	C O 7 D 405/04	4 C O 7 2
C07D 409/04 (2006.01)	C O 7 D 409/04	4 C O 8 4
A61K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H O 3 9
審査請求 有 請求項の数 17 O L (全 307 頁) 最終頁に続く		

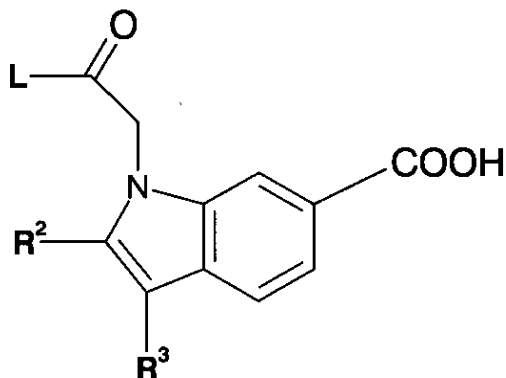
(21) 出願番号	特願2009-258002 (P2009-258002)	(71) 出願人	503385923
(22) 出願日	平成21年11月11日 (2009. 11. 11)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(62) 分割の表示	特願2006-500429 (P2006-500429) の分割		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
原出願日	平成16年1月19日 (2004. 1. 19)		シュレンクテル ハフツング
(31) 優先権主張番号	60/441, 871		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(32) 優先日	平成15年1月22日 (2003. 1. 22)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ウイルスポリメラーゼインヒビター

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 H C V ポリメラーゼに対して阻害活性を有する一連の新規化合物の提供。

【解決手段】 H C V N S 5 B ポリメラーゼのインヒビターとしての、次式



〔式中、R₃はシクロアルキルであり、R₂は、フラン、ピリジン等の複素環基を示し、Lは含チッ素複素環基を含む特定のアミノ基を示す〕等で示される特定のインドール系化合物の異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは互変異性体、又はその塩。

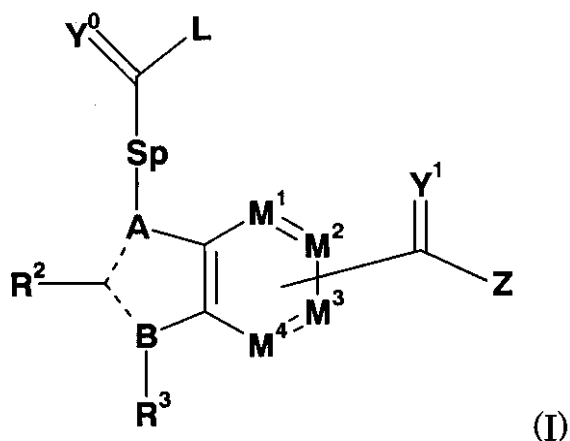
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I で表される化合物の異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは互変異性体、又はその塩。

【化 1】



10

(式中：

A又はBのどちらかはNであり、かつB又はAの他方はCであり（2つのC-原子間の-----は二重結合を表し、かつC-原子とN-原子との間の-----は単結合を表す）、

20

基-C(=Y¹)-Zは、M²又はM³のどちらかと共有結合しており、

M¹はCR^{4a}であり、

M²又はM³は、-C(=Y¹)-Zに結合していない場合、CR⁵であり、

M⁴はCR^{4b}であり、

M¹、M²、M³及びM⁴から選択される1又は2個の基は、-C(=Y¹)-Zが結合している基M²又はM³がC-原子である場合Nでもよく、

Spは、-(CR⁵¹R⁵²)_{k1}-から選択されるスペーサー基であり（ここで、k1は1、2又は3であり；

R⁵¹、R⁵²は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル又は(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルであり、或いは

30

R⁵¹とR⁵²と一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と3、4、5、6若しくは7-員飽和又は5、6若しくは7-員不飽和環系を形成し、該5、6若しくは7-員飽和又は不飽和環系は、N、O又はSから選択される1～3個のヘテロ原子を含んでよく；

前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル又は環系は、任意にハロゲン、ヒドロキシ、(C₁₋₆)アルコキシ、シアノ、アミノ、-NH(C₁₋₄-アルキル)及び／又は-N(C₁₋₄-アルキル)₂で置換されていてもよい）；

Y⁰はO、S、NR¹¹又はCR¹²R¹³であり（ここで、

R¹¹、R¹²、R¹³はそれぞれ独立にR⁰と定義され；

R¹³はCOOR⁰又はSO₂R^Cでもよく（R^C及び各R⁰は任意にR¹⁵⁰で置換されていてもよい）；

40

或いはR¹²とR¹³と一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と3、4、5、6若しくは7-員飽和又は5、6若しくは7-員不飽和環系を形成し、該5、6若しくは7-員飽和又は不飽和環系が、N、O又はSから選択される1～3個のヘテロ原子を含んでよく； 前記環系は任意にR¹⁵⁰で置換されていてもよい）；

LはC₁₋₆アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、C₁₋₆アルキル-(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、アリール、(C₁₋₆アルキル)アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル-Hetであり、すべて任意にR⁶⁰で置換されていてもよく；

或いはY⁰とLが共有結合して5、6、7若しくは8-員単環式又は8、9、10若しくは11-員二環式基を形成し（不飽和又は芳香族でよく、かつN、O及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含んでよく、該単環式若しくは二環式基は任意にR⁶⁰で置換されていてもよ

50

い) ;

或いは Y^0 が $CR^{12}R^{13}$ の場合、LがHでもよく ;

或いは Y^0 がOの場合、Lが OR^C でもよく (R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよい) ;

或いは Y^0 がO、S又は NR^{11} の場合、Lは $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、

$NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 、

$NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 又は $N(R^{N1})OR^O$ でもよく ;

前記 R^{N1} (R^{N1} 、 R^{N2} 及び/又は R^N で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)

、及び R^C と R^O は任意に R^{60} で置換されていてもよく ;

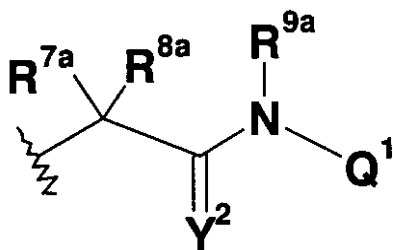
或いは Y^0 がO又はSの場合、Lは OR^{6a} 又は $N(R^{5a})R^{6a}$ でもよく (ここで、 R^{5a} は R^{N2} と定義され、

10

かつ

R^{6a} が下記式 :

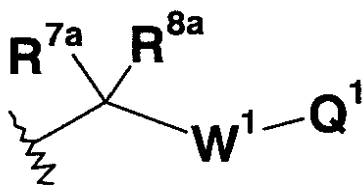
【化 2】



20

又は R^{6a} が下記式 :

【化 3】



(式中、 R^{7a} 及び R^{8a} はそれぞれ独立に R^O 、 $COOR^O$ 又は $CON(R^{N2})R^{N1}$ と定義され (前記 R^O は任意に R^{60} で置換されていてもよい) ; 或いは

30

R^{7a} と R^{8a} が一緒に共有結合して(C_{3-7})シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し ; かつLが $N(R^{5a})R^{6a}$ の場合、 R^{7a} 又は R^{8a} のどちらかが R^{5a} と共有結合して窒素含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し (前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に R^{150} で置換されていてもよい) であり ;

かつ

W^1 は、

a) 単結合 ;

b) $-CH_2-$;

c) $-CH_2-CH_2-$; 及び

d) $-CH=CH-$;

40

から選択され、b)、c)及びd)の該アルキレン及びアルケニレン基は(C_{1-3})アルキルで置換されていてもよく ;

Y^2 はO又はSであり ;

R^{9a} が R^O と定義され (前記 R^O は任意に R^{60} で置換されていてもよい) ; 又は

R^{9a} が R^{7a} 若しくは R^{8a} のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し ;

Q^1 はアリール、Het、(C_{1-6})アルキル-アリール、(C_{1-6})アルキル-Het、(C_{1-6})アルキル-CONH-アリール又は(C_{1-6})アルキル-CONH-Het (すべて任意に R^{60} で置換されていてもよい) である) ;

Y^1 はO、S又は NR^{14} (R^{14} はH又は(C_{1-6})アルキルである) であり ;

50

Zは、

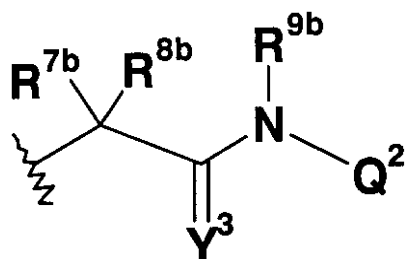
- a) OR^0 ;
- b) SO_2R^C ;
- c) $N(R^{N2})R^{N1}$;
- d) $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$;
- e) $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$;
- f) $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$;
- g) $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 若しくは
- h) $NR^{N3}-SO_2-N(R^{N2})R^{N1}$;
- i) $NR^{N2}-CO-R^C$;
- j) $COOR^0$;
- k) $N(R^{N1})OR^0$;

10

と定義され (R^0 及び R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよく ; かつ前記 R^{N1} (R^{N1} 、 R^{N2} 及び / 又は R^N で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む) は任意に R^{60} で置換されていてもよい) ;

或いはZが OR^{6b} 又は $N(R^{5b})R^{6b}$ であり (R^{5b} は R^{N2} と定義され、かつ R^{6b} は下記式 :

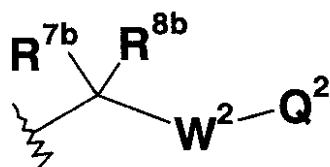
【化 4】



20

又は R^{6b} は下記式 :

【化 5】



30

(式中、 R^{7b} 、 R^{8b} 、 Y^3 、 R^{9b} 、 W^2 はそれぞれ R^{7a} 、 R^{8a} 、 Y^2 、 R^{9a} 、 W^1 と定義され ;

かつ

Q^2 はアリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Het、 (C_{1-6}) アルキル-CONH-アリール又は (C_{1-6}) アルキル-CONH-Het (すべて任意に R^{60} で置換されていてもよい) であり、

或いは Q^2 は R^{160} であり、

或いは Q^2 は、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $S-C_{1-4}$ -アルキル、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル及び C_{2-4} -アルキニル (すべて任意に R^{160} で置換されていてもよい) から成る群より選択される) である) ; かつ

40

R^2 は、ハロゲン又は R^{21} (R^{21} はアリール又は Het であり、前記 R^{21} は任意に R^{150} で置換されていてもよい) から選択され ;

R^3 は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{6-10}) ビシクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{6-10}) ビシクロアルキル、 (C_{6-10}) ビシクロアルケニル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{6-10}) ビシクロアルケニル、HCy 又は (C_{1-3}) アルキル-HCy から選択され、ここで、HCy は、O、S 及び N から選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する飽和若しくは不飽和 4~7-員ヘテロ環式基であり ;

前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケ

50

ニル、HCy及びアルキル-HCyは、任意に、

a)ハロゲン；

b)(C₁₋₆)アルキル（任意に、

ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

OR³¹又はSR³¹（R³¹はH、(C₁₋₆)アルキル）、(C₃₋₇)シクロアルキル又は(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルである）；又は

N(R³²)₂（各R³²は、独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル若しくは(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルであり；又は両R³²と一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している）；

で置換されていてもよい）；

c)OR³³又はSR³³（R³³はH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル又は(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルである）；

d)N(R³⁵)₂（各R³⁵は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル若しくは(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルであり；又は両R³⁵と一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している）；

から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；

R^{4a}、R^{4b}、R⁵は、それぞれ独立にHであり、又はR¹⁵⁰と定義され；

R⁶⁰は、それぞれ以下：

ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

OPO₃H、NO₂、シアノ、アジド、C(=NH)NH₂、C(=NH)NH(C₁₋₆)アルキル又はC(=NH)NHCO(C₁₋₆)アルキル、SO₃Hから選択される置換基；及び

以下：

a)(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、C₃₋₇スピロシクロアルキル（任意にN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有してもよい）、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₆)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル（すべて任意にR¹⁵⁰で置換されていてもよい）；

b)OR⁰；

c)OC(O)R⁰；

d)SR⁰、SO₂R^C、SO₂N(R^{N2})R^{N1}、SO₂N(R^{N2})C(O)R^C、CONR^{N3}SO₂N(R^{N2})R^{N1}、若しくはCONR^{N2}SO₂R^C；

e)N(R^{N2})R^{N1}、N(R^{N2})COOR^C、N(R^{N2})SO₂R^C若しくはN(R^{N1})R⁰；

f)N(R^{N2})COR^C；

g)N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}；

h)N(R^{N3})COCOR^C、N(R^{N3})COCOOR⁰若しくはN(R^{N3})COCON(R^{N2})R^{N1}；

i)COR⁰；

j)COOR⁰；

k)CON(R^{N2})R^{N1}；

l)アリール、Het、(C₁₋₄アルキル)アリール若しくは(C₁₋₄アルキル)Het（すべて任意にR¹⁵⁰で置換されていてもよい）；

（前記R^{N1}、R^C及びR⁰はそれぞれ任意独立に、定義どおりのR¹⁵⁰で置換されていてもよい）；から選択される1～3個の置換基；

から独立に選択される1～4個の置換基と定義され；

R¹⁵⁰は、それぞれ以下：

ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

OPO₃H、NO₂、シアノ、アジド、C(=NH)NH₂、C(=NH)NH(C₁₋₆)アルキル又はC(=NH)NHCO(C₁₋₆)アルキルから選択される置換基；及び

以下：

a)(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、C₃₋₇スピロシクロアルキル（任意にN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有しうる）、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₈)アルキニル、(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル（すべて任意にR¹⁶⁰で置換されていても

10

20

30

40

50

- よい) ;
 b) OR^0 ;
 c) $OC(O)R^0$;
 d) SR^0 、 SO_2R^C 、 $SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $SO_2N(R^{N2})C(O)R^C$ 若しくは $CON(R^{N2})SO_2R^C$;
 e) $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $N(R^{N2})COOR^C$ 、 $N(R^{N2})SO_2R^C$ 、若しくは $N(R^{N1})R^0$;
 f) $N(R^{N2})COR^C$;
 g) $N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}$;
 h) $N(R^{N3})COCOR^C$ 、 $N(R^{N3})COCOOR^0$ 、 $N(R^{N3})COCON(R^{N2})OH$ 、 $N(R^{N3})COCON(R^{N2})OC_{1-4}$ -アルキル若しくは $N(R^{N3})COCON(R^{N2})R^{N1}$;
 i) COR^0 ;
 j) $COOR^0$;
 k) テトラゾール、トリアゾール、 $CONR^{N3}-SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、若しくは $CON(R^{N2})R^{N1}$;
 (前記 R^{N1} 、 R^C 及び／又は R^0 は任意に、定義どおりの R^{160} で置換されていてもよい) ; から選択される1~3個の置換基 ;
 から独立に選択される1~4個の置換基と定義され ;

10

R^{160} はそれぞれ以下 :

- 1、2又は3個のフッ素置換基 ; 及び
 - テトラゾール、トリアゾール、塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 $COOR^{161}$ 、 SO_3H 、 SR^{161} 、 SCF_3 、 SO_2R^{163} 、 OR^{161} 、 OCF_3 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 NR^{162} 、 SO_2R^C 、 $NR^{162}COR^{162}$ 、 $CON(R^{162})_2$ 、 $-NR^{161}-CO-COOR^{161}$ 、 $-NR^{161}-CO-CO(NR^{162})_2$ 、 $-CONR^{161}SO_2R^C$ 、 $CONR^{161}-SO_2N(R^{162})_2$ 又は $-SO_2-NR^{161}-COR^C$ (R^{161} 、 R^{163} 及び各 R^{162} は独立に(C_{1-4})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキル又は(C_{1-3})アルキル-(C_{3-7})シクロアルキルであり ; かつ R^{161} 及び各 R^{162} はそれぞれ独立にHでもよく ; 或いは両 R^{162} が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している) から選択される置換基 ;
- から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義され ;

20

R^0 、 R^C は、独立に(C_{1-6})アルキル、(C_{3-6})シクロアルキル、(C_{1-4})アルキル-(C_{3-6})シクロアルキル、(C_{2-6})アルケニル、アリール、Het、(C_{1-4})アルキル-アリール及び(C_{1-4})アルキル-Hetと定義され ; かつ R^0 はHでもよく ;

R^{N1} は、独立にH、(C_{1-6})アルキル、(C_{3-7})シクロアルキル、(C_{1-4})アルキル-(C_{3-6})シクロアルキル、(C_{2-6})アルケニル、アリール、Het、(C_{1-4})アルキル-アリール、(C_{1-4})アルキル-Hetから選択され ; 或いは

30

R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N4} は、独立にH、 CH_3 、(C_{2-6})アルキル、(C_{3-6})シクロアルキル、(C_{1-4})アルキル-(C_{3-6})シクロアルキルであり ; 前記アルキル、シクロアルキル又はアルキルシクロアルキルは任意にヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、アミノ、 $-NH(C_{1-4}$ -アルキル)及び／又は $-N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ で置換されていてもよく ; かつ前記 CH_3 は任意にハロゲン、カルボキシ若しくは C_{1-6} -アルコキシカルボニルで置換されていてもよく ; かつ

a) 基 $N(R^{N2})R^{N1}$ の場合、置換基 R^{N2} と R^{N1} が、或いは

b) 基 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ の場合、置換基 R^{N3} と R^{N1} 、又は R^{N2} と R^{N1} が、

40

一緒に共有結合して4-、5-、6-若しくは7-員飽和若しくは不飽和N-含有ヘテロ環又は8-、9-、10-若しくは11-員N-含有ヘテロ二環(それぞれさらにO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を有しうる)を形成していてもよく ;

ここで、Hetは、O、N及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を有する4-、5-、6-若しくは7-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1~5個のヘテロ原子を有する8-、9-、10-若しくは11-員ヘテロ二環と定義される。)

【請求項 2】

式中 :

A又はBのどちらかはNであり、かつ他方のB又はAはCであり(2個のC-原子間の-----は二重結合を表し、かつC-原子とN-原子との間の-----は単結合を表す)、

50

基-C(=Y¹)-ZはM²又はM³のどちらかと共有結合しており、

M¹はCR^{4a}であり、

M²又はM³はCR⁵であり、

M⁴はCR^{4b}であり、

かつさらにM¹、M²、M³及びM⁴から選択される基の1又は2個は、-C(=Y¹)-Zが結合している基M²又はM³がC-原子であるという条件でNでもよく、

Spは-(CR⁵¹R⁵²)_{k1}-から選択されるスペーサー基であり（ここで、

k1は1、2又は3であり；

R⁵¹、R⁵²は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル又は(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルであり、或いは

R⁵¹とR⁵²と一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と(C₃₋₆)シクロアルキル基を形成し、

前記アルキル、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキルは、任意にハロゲン、ヒドロキシ、(C₁₋₆)アルコキシ、シアノ、アミノ、-NH(C₁₋₄-アルキル)及び／又は-N(C₁₋₄-アルキル)₂で置換されていてもよい）；

Y⁰はO、S、NR¹¹又はCR¹²R¹³であり（ここで、

R¹¹、R¹²、R¹³はそれぞれ独立にR⁰と定義され；

R¹³はCOOR⁰又はSO₂R^Cでもよく（R^C及び各R⁰は任意にR¹⁵⁰で置換されていてもよい）；

或いはR¹²とR¹³と一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と3、4、5、6若しくは7-員飽和又は5、6若しくは7-員不飽和環系を形成し、それによって該5、6若しくは7-員飽和又は不飽和環系が、N、O又はSから選択される1～3個のヘテロ原子を含んでよく；前記環系は任意にR¹⁵⁰で置換されていてもよい）；

LはC₁₋₆アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、C₁₋₆アルキル-(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、アリール、(C₁₋₆アルキル)アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル-Hetであり、すべて任意にR⁶⁰で置換されていてもよく；

或いはY⁰がCR¹²R¹³の場合、LはHでもよく；

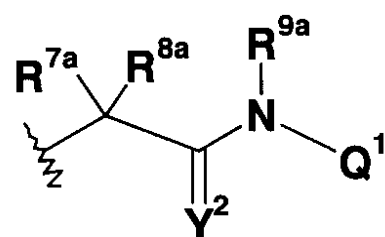
或いはY⁰がOの場合、LはOR^Cでもよく（R^Cは任意にR⁶⁰で置換されていてもよい）；

或いはY⁰がO、S又はNR¹¹の場合、LはN(R^{N2})R^{N1}、NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}、NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C、NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}、NR^{N2}-SO₂-R^C、NR^{N2}-CO-R^C、NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}又はN(R^{N1})OR⁰でもよく；

前記R^{N1}（R^{N1}、R^{N2}及び／又はR^{N3}で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）、及びR^CとR⁰は任意にR⁶⁰で置換されていてもよく；

或いはY⁰がO又はSの場合、LはOR^{6a}又はN(R^{5a})R^{6a}でもよく（ここで、R^{5a}はR^{N2}と定義され、かつ

R^{6a}が下記式：



（式中R^{7a}及びR^{8a}はそれぞれ独立にR⁰と定義され（前記R⁰は任意にR⁶⁰で置換されていてもよい）；或いは

R^{7a}とR^{8a}と一緒に共有結合して(C₃₋₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつLがN(R^{5a})R^{6a}の場合、R^{7a}又はR^{8a}のどちらかがR^{5a}と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し（前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意にR¹⁵⁰で置換されていてもよい）；

かつ

Y^2 はO又はSであり；

R^{9a} が R^0 と定義され（前記 R^0 は任意に R^{60} で置換されていてもよい）；又は

R^{9a} が R^{7a} 若しくは R^{8a} のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；

Q^1 はアリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Het、 (C_{1-6}) アルキル-C ONH-アリール又は (C_{1-6}) アルキル-CONH-Het（すべて任意に R^{60} で置換されていてもよい）である）であり；

Y^1 はO、S又は NR^{14} （ R^{14} はH又は (C_{1-6}) アルキルである）であり；

Zは、

a) OR^0 ；

b) SO_2R^C ；

c) $N(R^{N2})R^{N1}$ ；

d) $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ ；

e) $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ ；

f) $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ ；

g) $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 若しくは

h) $NR^{N2}-CO-R^C$ ；

i) $COOR^0$ ；

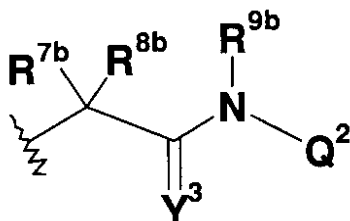
j) $N(R^{N1})OR^0$ ；

と定義され（ R^0 及び R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよく；かつ

前記 R^{N1} （ R^{N1} 、 R^{N2} 、及び／又は R^{N3} で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）は任意に R^{60} で置換されていてもよい）；

或いはZが OR^{6b} 又は $N(R^{5b})R^{6b}$ （ R^{5b} は R^{N2} と定義され、かつ R^{6b} は下記式：

【化7】



（式中、 R^{7b} 、 R^{8b} 、 Y^3 、 R^{9b} 、 Q^2 はそれぞれ R^{7a} 、 R^{8a} 、 Y^2 、 R^{9a} 、 Q^1 と定義される）であり；

R^2 は、ハロゲン又は R^{21} （ R^{21} はアリール又はHetであり、前記 R^{21} は任意に R^{150} で置換されていてもよい）から選択され；

R^3 は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{6-10}) ビスシクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{6-10}) ビスシクロアルキル、 (C_{6-10}) ビスシクロアルケニル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{6-10}) ビスシクロアルケニル、HCy又は (C_{1-3}) アルキル-HCyから選択され、ここで、HCyは、O、S及びNから選択される1～3個のヘテロ原子を有する飽和若しくは不飽和4～7-員ヘテロ環式基であり；

前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、HCy及びアルキル-HCyは、任意に、

a) ハロゲン；

b) (C_{1-6}) アルキル（任意に、

- OR^{31} 又は SR^{31} （ R^{31} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルである）；又は

- $N(R^{32})_2$ （各 R^{32} は、独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり；又は両 R^{32} が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している）；

で置換されていてもよい）；

c) OR^{33} 又は SR^{33} (R^{33} は H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル 又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル である) ;

d) $N(R^{35})_2$ (各 R^{35} は独立に H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル 又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル であり ; 又は両 R^{35} が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と 5、6 若しくは 7-員飽和ヘテロ環を形成している) ;

から選択される 1~4 個の置換基で置換されていてもよく ;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 は、それぞれ独立に H であり、又は R^{150} と定義され ;

R^{60} は、それぞれ以下 :

- ハロゲンから選択される 1~3 個の置換基 ;

- OPO_3H 、 NO_2 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキル 又は $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ アルキル、 SO_3H から選択される置換基 ; 及び

- 以下 :

a) (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 C_{3-7} スピロシクロアルキル (任意に N、O 及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有しうる)、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル (すべて任意に R^{150} で置換されていてもよい) ;

b) OR^0 ;

c) $OC(O)R^0$;

d) SR^0 、 SO_2R^C 、 $SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $SO_2N(R^{N2})C(O)R^C$ 又は $CONR^{N2}SO_2R^C$;

e) $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $N(R^{N2})COOR^C$ 、又は $N(R^{N2})SO_2R^C$;

f) $N(R^{N2})COR^C$;

g) $N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}$;

h) $N(R^{N3})COCOR^C$ 、 $N(R^{N3})COCOOR^0$ 又は $N(R^{N3})COCOCON(R^{N2})R^{N1}$;

i) COR^0 ;

j) $COOR^0$;

k) $CON(R^{N2})R^{N1}$;

l) アリール、Het、 (C_{1-4}) アルキル) アリール 又は (C_{1-4}) アルキル) Het (すべて任意に R^{150} で置換されていてもよい) ;

(前記 R^{N1} 、 R^C 及び R^0 はそれぞれ任意独立に定義どおりの R^{150} で置換されていてもよい)

; から選択される 1~3 個の置換基 ;

から独立に選択される 1~4 個の置換基と定義され ;

R^{150} は、それぞれ以下 :

- ハロゲンから選択される 1~3 個の置換基 ;

- OPO_3H 、 NO_2 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキル 又は $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ アルキル から選択される置換基 ; 及び

- 以下 :

a) (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 C_{3-7} スピロシクロアルキル (任意に N、O 及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有しうる)、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル (すべて任意に R^{160} で置換されていてもよい) ;

b) OR^0 ;

c) $OC(O)R^0$;

d) SR^0 、 SO_2R^C 、 $SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $SO_2N(R^{N2})C(O)R^C$ 又は $CON(R^{N2})SO_2R^C$;

e) $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $N(R^{N2})COOR^C$ 、又は $N(R^{N2})SO_2R^C$;

f) $N(R^{N2})COR^C$;

g) $N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}$;

h) $N(R^{N3})COCOR^C$ 、 $N(R^{N3})COCOOR^0$ 又は $N(R^{N3})COCOCON(R^{N2})R^{N1}$;

(R^{N1} は定義どおり 又は OH、O- C_{1-4} -アルキル) ;

i) COR^0 ;

j) $COOR^0$;

10

20

30

40

50

k) テトラゾール又は $\text{CON}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$;

(前記 $\text{R}^{\text{N}1}$ 、 R^{C} 及び $\diagup$ 又は R^0 は任意に定義どおりの R^{160} で置換されていてもよい) ;

から選択される1~3個の置換基 ;

から独立に選択される1~4個の置換基と定義され

R^{160} はそれぞれ以下 :

- 1、2又は3個のフッ素置換基 ; 及び

- テトラゾール、塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 COOR^{161} 、 SO_3H 、 SR^{161} 、 $\text{SO}_2\text{R}^{163}$ 、 OR^{161} 、 $\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ 、 $\text{NR}^{162}\text{SO}_2\text{R}^{163}$ 、 $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ 、又は $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ (R^{161} 、 R^{163} 及び各 R^{162} は、独立に (C_{1-4}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり、かつ R^{161} 及び各 R^{162} はそれぞれ独立にHでもよく ; 或いは両 R^{162} が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している) から選択される置換基 ;

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義され ;

R^0 、 R^{C} は、独立に (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-4}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、アリール、Het、 (C_{1-4}) アルキル-アリール及び (C_{1-4}) アルキル-Het と定義され ; かつ R^0 はHでもよく ;

$\text{R}^{\text{N}1}$ は、独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-4}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、アリール、Het、 (C_{1-4}) アルキル-アリール、 (C_{1-4}) アルキル-Het から選択され ; 或いは

$\text{R}^{\text{N}2}$ 、 $\text{R}^{\text{N}3}$ 、 $\text{R}^{\text{N}4}$ は、独立にH、 CH_3 、 $(\text{C}_{2-6}$ アルキル)、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-4}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキルであり ; 前記アルキル、シクロアルキル又はアルキルシクロアルキルは任意にヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、アミノ、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) 及び $\diagup$ 又は $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ で置換されていてもよく ; かつ前記 CH_3 は任意にハロゲン、カルボキシ又は C_{1-6} -アルコキシカルボニルで置換されていてもよく ; かつ

a) 基 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ の場合、置換基 $\text{R}^{\text{N}2}$ と $\text{R}^{\text{N}1}$ が、或いは

b) 基 $\text{NR}^{\text{N}3}-\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ の場合、置換基 $\text{R}^{\text{N}3}$ と $\text{R}^{\text{N}1}$ が、又は $\text{R}^{\text{N}2}$ と $\text{R}^{\text{N}1}$ が、

一緒に共有結合して4-、5-、6-若しくは7-員飽和若しくは不飽和N-含有ヘテロ環又は8-、9-、10-若しくは11-員N-含有ヘテロ二環 (それぞれさらにO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を有しうる) を形成していてもよく ;

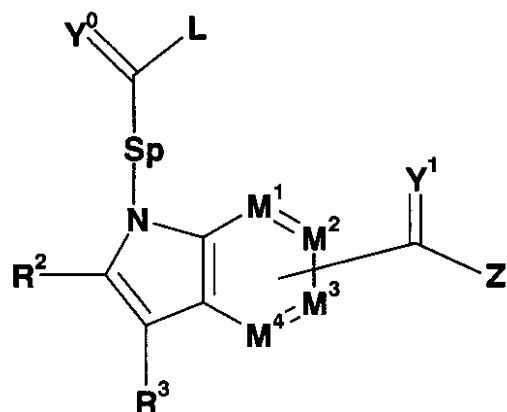
ここで、Het は、O、N、及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を有する4-、5-、6-若しくは7-員ヘテロ環又はO、N、及びSから選択される1~5個のヘテロ原子を有する8-、9-、10-若しくは11-員ヘテロ二環と定義される、

請求項1に記載の化合物、又はその塩。

【請求項3】

下記式 (Ia) の請求項1に記載の化合物。

【化8】



(Ia)

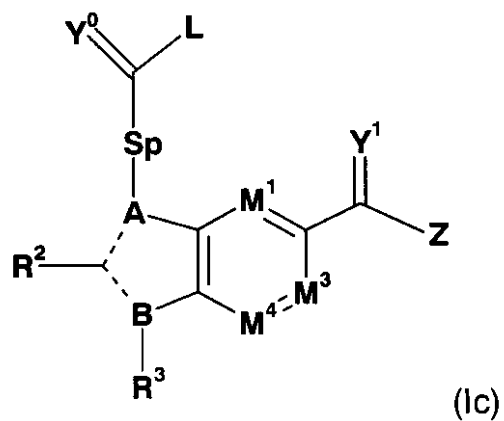
(式中、 R^2 、 R^3 、L、 M^1 、 M^2 、 M^3 、 M^4 、 Y^1 、 Y^0 、Z 及び Sp は、請求項1で定義したとおりで

ある。)

【請求項 4】

下記式 (Ic) の請求項 1 に記載の化合物。

【化 9】



10

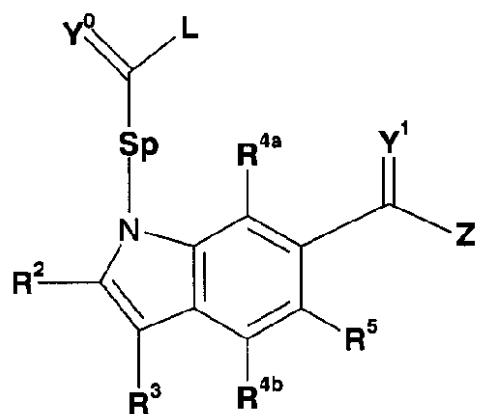
(式中、A、B、R²、R³、L、M¹、M³、M⁴、Y¹、Y⁰、Z及びSpは、請求項 1 で定義したとおりである。)

【請求項 5】

下記式 I.1~I.4 の群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

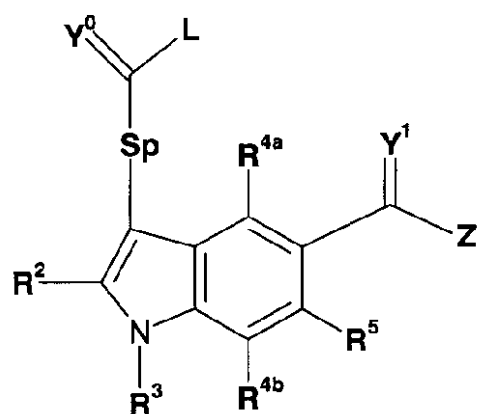
20

【化 10】



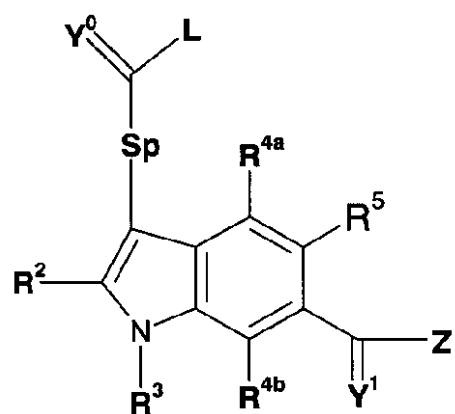
I.1

10



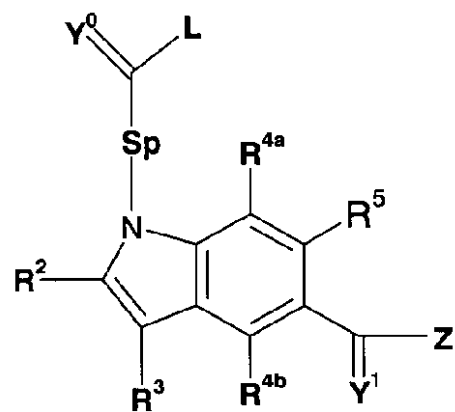
I.2

20



I.3

30



I.4

40

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 L 、 Y^0 、 Y^1 、 Z 及び Sp は、請求項1で定義したとおりである。)

【請求項6】

50

式中、

Spが、 $-(CR^{51}R^{52})_{k1}-$ （ここで、

k1は1、2又は3であり；かつ

R^{51} 、 R^{52} は独立にH又は (C_{1-3}) アルキルであり；及び／又は

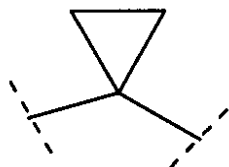
R^{51} 、 R^{52} と一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子とシクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチル基を形成している）から選択されるスペーサー基である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

式中、

Spが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及び下記式

【化11】



10

から選択されるスペーサー基である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

式中、Spが $-\text{CH}_2-$ である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

式中、 Y^0 がO又はSである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

式中、

Lが、 C_{1-6} アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニルであり（すべて任意に R^{60} で置換されていてもよい）；

或いは Y^0 が $CR^{12}R^{13}$ の場合、LがHでもよく；

或いは Y^0 がOの場合、Lが OR^C でもよく（ R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよい）；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{60} 及び R^C は、請求項1で定義したとおりである、

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

式中、

Y^0 がO、S又は NR^{11} であり、かつ

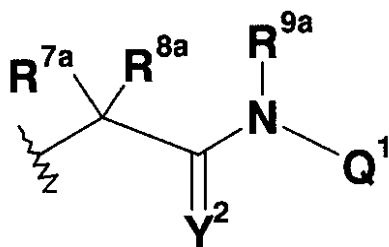
Lが $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 、又は $N(R^{N1})OR^0$ であり、

前記 R^{N1} （ R^{N1} 、 R^{N2} 及び／又は R^{N3} で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）

、及び R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよく；或いは

Lが $N(R^{5a})R^{6a}$ （ R^{5a} は R^{N2} と定義され、かつ R^{6a} は下記式：

【化12】



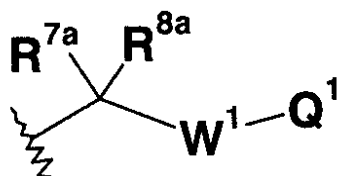
20

30

40

又は R^{6a} は下記式：

【化 1 3】



(式中、 R^{7a} 及び R^{8a} はそれぞれ独立に R^0 と定義され(前記 R^0 は任意に R^{60} で置換されていてもよい)；或いは

R^{7a} と R^{8a} と一緒に共有結合して第2(C_{3-7})シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつ R^{7a} 又は R^{8a} のどちらかが R^{5a} と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成してよく(前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に R^{150} で置換されていてもよい)；かつ

W^1 が、

- a) 単結合；
 - b) $-CH_2-$ ；
 - c) $-CH_2-CH_2-$ ；及び
 - d) $-CH=CH-$ ；
- から選択され；

Y^2 がO又はSであり；

R^{9a} が R^0 と定義され(前記 R^0 は任意に R^{60} で置換されていてもよい)；或いは

R^{9a} が R^{7a} 又は R^{8a} のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成しており；

Q^1 が、アリール、Het、(C_{1-6})アルキル-アリール、(C_{1-6})アルキル-Het、(C_{1-6})アルキル-CONH-アリール又は(C_{1-6})アルキル-CONH-Het(すべて任意に R^{60} で置換されていてもよい)である)であり；

R^{11} 、 R^{60} 、 R^0 、 R^C 、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N4} 、及びHetは、請求項1で定義したとおりである、

請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

式中、 Y^1 がOである、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

式中、

Zが、

- a) OR^0 ；
- c) $N(R^{N2})R^{N1}$ ；
- g) $NR^{N2}-SO_2-R^C$ ；
- h) $NR^{N3}-SO_2-N(R^{N2})R^{N1}$ ；又は
- i) $NR^{N2}-CO-R^C$ ；

(ここで、 R^0 及び R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよく；かつ

前記 R^{N1} (R^{N1} 及び R^{N2} で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)は任意に R^{60} で置換されていてもよい)；

と定義され；

或いはZが、 OR^{6b} 又は $N(R^{5b})R^{6b}$ (R^{5b} は R^{N2} と定義され、かつ R^{6b} が下記式：

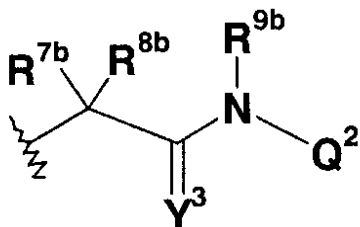
10

20

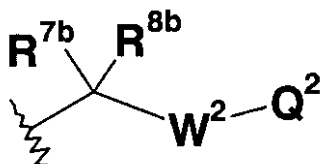
30

40

【化 1 4】

又はR^{6b}が下記式：

【化 1 5】



(式中、R^{7b}、R^{8b}、Y³、R^{9b}、W²、Q²、R⁶⁰、R⁰、R^C、R^{N1}、R^{N2}及びR^{N3}は、請求項1で定義したとおりである)である、

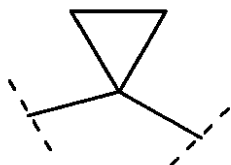
請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

式中、

Spが、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂-及び下記式

【化 1 6】



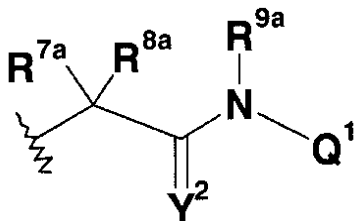
から選択されるスペーサー基であり；かつ

Y⁰が、O又はSであり；

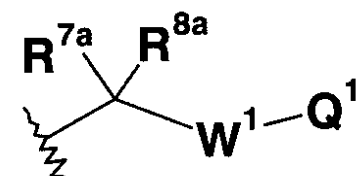
Lが、N(R^{N2})R^{N1}、NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}、NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C、NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}、NR^{N2}-SO₂-R^C又はN(R^{N1})OR⁰であり、前記R^{N1} (R^{N1}、R^{N2}及び／又はR^{N3}で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)、及びR^Cは、任意にR⁶⁰で置換されていてもよく；或いは

Lが、N(R^{5a})R^{6a} (R^{5a}はR^{N2}と定義され、かつR^{6a}は下記式：

【化 1 7】

又はR^{6a}は下記式：

【化 1 8】



10

20

30

40

50

であり；

Y^1 が、O又はSであり；

Zが、

a) OR^0 ；

c) $N(R^{N2})R^{N1}$ ；又は

g) $NR^{N2}-SO_2-R^C$ ；

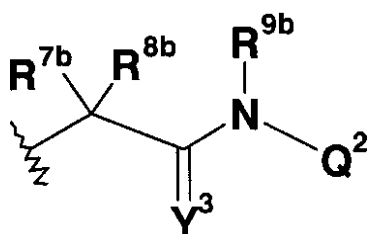
（ここで、 R^0 及び R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよく、かつ

前記 R^{N1} （ R^{N1} 及び R^{N2} で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）は任意に R^{60} で置換されていてもよい）；

と定義され；或いは

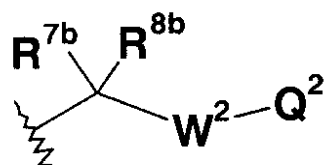
Zが、 $N(R^{5b})R^{6b}$ （ R^{5b} は R^{N2} と定義され、かつ R^{6b} は下記式：

【化 1 9】



又は R^{6b} は下記式：

【化 2 0】



であり；

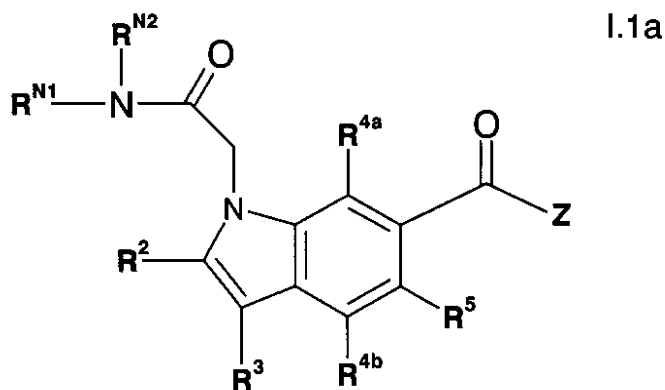
ここで、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{7b} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{60} 、 R^0 、 R^C 、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N4} 、 Q^1 、 Q^2 、 W^1 、 W^2 、 Y^2 及び Y^3 は、請求項 1 で定義したとおりである）である）である、

請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

下記式 I.1a の請求項 1 に記載の化合物。

【化 2 1】



（式中、 R^{N1} （ R^{N1} 及び R^{N2} で形成されるいずれのヘテロ環も含む）は任意に R^{60} で置換されていてもよく；

Zは、

a) OR^0 ；

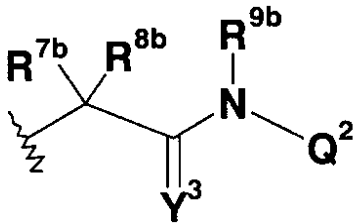
c) $N(R^{N2})R^{N1}$; 又は

g) $NR^{N2}-SO_2-R^C$;

(R^O 及び R^C は、任意に R^{60} で置換されていてもよく ; かつ前記 R^{N1} (R^{N1} 及び R^{N2} で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む) は任意に R^{60} で置換されていてもよい) と定義され ; 或いは

Z は、 $N(R^{5b})R^{6b}$ (R^{5b} が R^{N2} と定義され、かつ R^{6b} が下記式 :

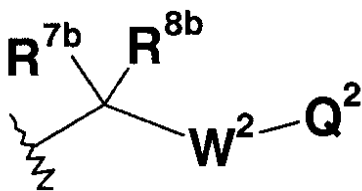
【化 2 2】



10

又は R^{6b} が下記式 :

【化 2 3】



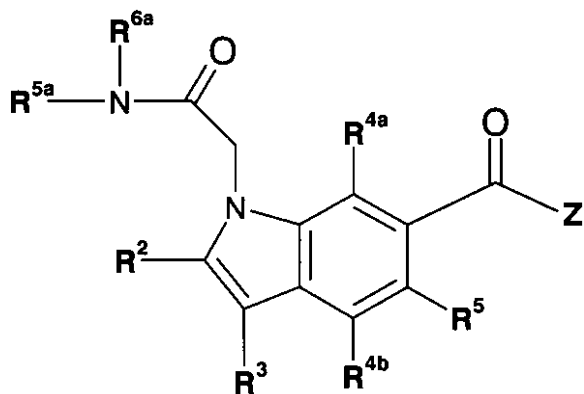
20

(式中、 R^{7b} 、 R^{8b} 、 Y^3 、 R^{9b} 、 R^{60} 、 R^O 、 R^C 、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N4} 、 Q^2 、 W^2 及び Y^3 は、請求項 1 で定義したとおりである) である) である。)

【請求項 1 6】

下記式 I.1b の請求項 1 に記載の化合物。

【化 2 4】



I.1b

30

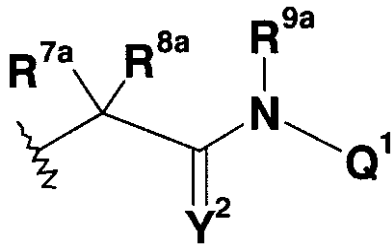
(式中、

R^{5a} は R^{N2} と定義され ; かつ

R^{6a} は下記式と定義され :

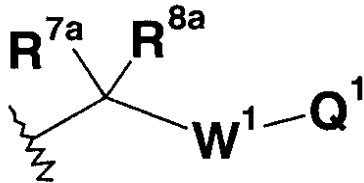
40

【化 2 5】

又はR^{6a}は下記式であり：

10

【化 2 6】



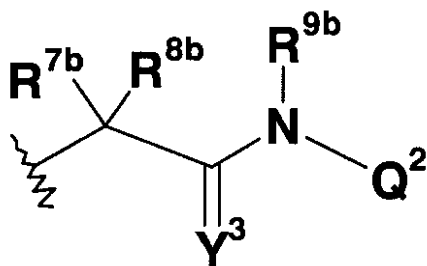
Zは、

a)OR⁰；c)N(R^{N2})R^{N1}；又は

20

g)NR^{N2}-SO₂-R^C；(ここで、R⁰及びR^Cは任意にR⁶⁰で置換されていてもよく1かつ前記R^{N1}(R^{N1}及びR^{N2}で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)は任意にR⁶⁰で置換されていてもよい)と定義され；或いはZは、N(R^{5b})R^{6b}(R^{5b}はR^{N2}と定義され、かつR^{6b}は下記式：

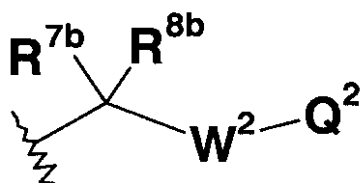
【化 2 7】



30

又はR^{6b}は下記式：

【化 2 8】



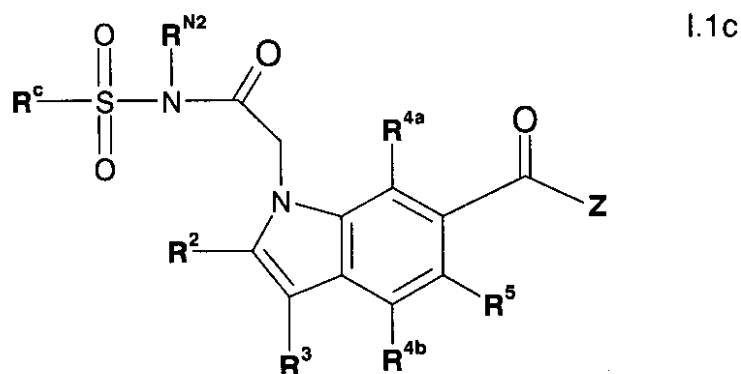
40

(式中、R^{7a}、R^{8a}、R^{7b}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R⁶⁰、R⁰、R^C、R^{N1}、R^{N2}、R^{N3}、R^{N4}、Q¹、Q²、W¹、W²、Y²及びY³は、請求項1で定義したとおりである)である)である。)

【請求項 1 7】

下記式I.1cの請求項1に記載の化合物。

【化 2 9】



10

(式中、

 R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよく；

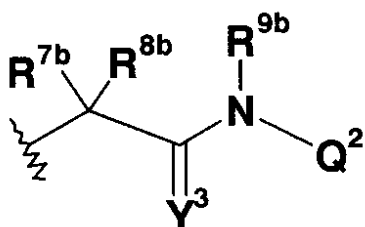
Zは、

a) OR^0 ；c) $N(R^{N2})R^{N1}$ ；又はg) $NR^{N2}-SO_2-R^C$ ；(ここで、 R^0 及び R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよく；かつ前記 R^{N1} (R^{N1} 及び R^{N2} で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)は任意に R^{60} 20

で置換されていてもよい)と定義され；或いは

Zは、 $N(R^{5b})R^{6b}$ (R^{5b} は R^{N2} と定義され、かつ R^{6b} は下記式：

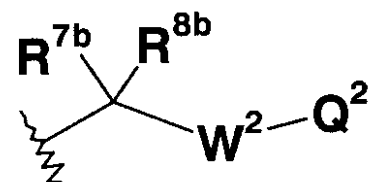
【化 3 0】



30

又は R^{6b} は下記式：

【化 3 1】

(式中、 R^{7b} 、 R^{8b} 、 R^{9b} 、 R^{60} 、 R^0 、 R^C 、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N4} 、 Q^2 ； W^2 及び Y^3 は、請求項 1 40

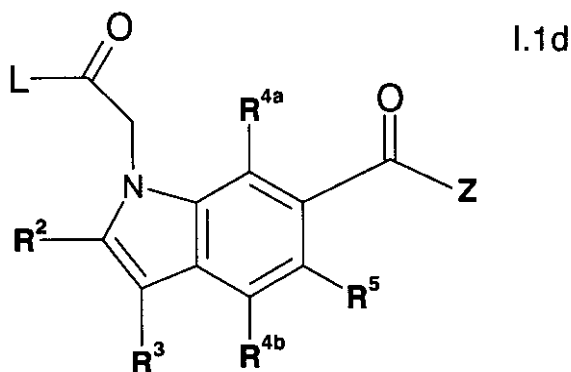
40

で定義したとおりである)である)である。)

【請求項 1 8】

下記式I.1dの請求項 1 に記載の化合物。

【化 3 2】



10

(式中、

Lは、 OR^C 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 又は $N(R^{N1})OR^O$ から選択され；前記 R^{N1} (R^{N1} 、 R^{N2} 及び／又は R^{N3} で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)、及び R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよく；

Zは、

a) OR^O ；c) $N(R^{N2})R^{N1}$ ；又はg) $NR^{N2}-SO_2-R^C$ ；

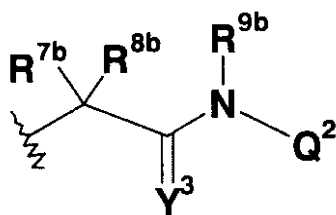
20

(ここで、 R^O 及び R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよく；かつ

前記 R^{N1} (R^{N1} 及び R^{N2} で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)は任意に R^{60} で置換されていてもよい)と定義され；或いは

Zは、 $N(R^{5b})R^{6b}$ (R^{5b} は R^{N2} と定義され、かつ R^{6b} は下記式：

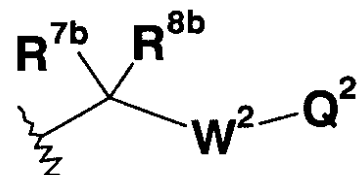
【化 3 3】



30

又は R^{6b} は下記式：

【化 3 4】



40

(式中、 R^{7b} 、 R^{8b} 、 R^{9b} 、 R^{60} 、 R^O 、 R^C 、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N4} 、 Q^2 、 W^2 及び Y^3 は、請求項1で定義したとおりである)である)である。)

【請求項 19】

式中、

Y^O が、O、S又は NR^{11} であり、かつ

Lが、 $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 又は $N(R^{N1})OR^O$ であり、ここで、

R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N4} は、それぞれ独立にH、メチル、 (C_{2-4}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキルであり、すべて任意にハロゲン、カルボキシ

50

又は(C₁₋₄)アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記アルキル、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキルは任意にヒドロキシ、C₁₋₃-アルキル、アミノ、-NH(C₁₋₄-アルキル)、-N(C₁₋₄-アルキル)₂及び／又は-O-(C₁₋₄-アルキル)で置換されていてもよく；

R^{N1}は、H、メチル、(C₂₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₁₋₄)アルキル-フェニル、フェニル、Het又は(C₁₋₄)アルキル-Hetであり；

ここで、すべての前記メチル、アルキル、及びシクロアルキル基は任意にC₁₋₃-アルキル、ハロゲン、カルボキシ又は(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、CONH₂、CONH(C₁₋₄-アルキル)、CON(C₁₋₄-アルキル)₂で置換されていてもよく；及び／又は
すべての前記アルキル、及びシクロアルキルは任意にヒドロキシ、アミノ、-NH(C₁₋₄-アルキル)、-N(C₁₋₄-アルキル)₂及び／又は-O-(C₁₋₄-アルキル)で置換されていてもよく；
かつ

a) 基N(R^{N2})R^{N1}の場合、置換基R^{N1}とR^{N2}、又は

b) 基NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}の場合、置換基R^{N1}とR^{N3}又はR^{N1}とR^{N2}が、一緒に共有結合して5-、6-若しくは7-員飽和若しくは不飽和ヘテロ環（さらに1又は2個のヘテロ原子を有しうる）又は8-、9-、10-若しくは11-員飽和若しくは不飽和ヘテロ二環（さらに1、2又は3個のヘテロ原子を有しうる）を形成していてもよく（該ヘテロ原子はO、N、及びSから選択される）；かつ

Hetは、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4-、5-、6-若しくは7-員単環式基であり、ベンゼン環が該単環式基に縮合していてもよく；かつ

前記フェニル基、ヘテロ環、ヘテロ二環又はHetは、任意に、以下：

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

- NO₂、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

- (C₁₋₄)アルキル、ヒドロキシ、O-(C₁₋₄)アルキル、アミノ、-COOH、-COO(C₁₋₄)アルキル、CONH₂、CONH(C₁₋₄-アルキル)、CON(C₁₋₄-アルキル)₂、-NH(C₁₋₄-アルキル)、-N(C₁₋₄-アルキル)₂、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルフォリニル、N-チオモルフォリニル、N-ピペラジニル、-(C₁₋₄)アルキル-OH、-(C₁₋₄)アルキル-O-(C₁₋₄)アルキル、-(C₁₋₄)アルキル-COOH、-(C₁₋₄)アルキル-COO(C₁₋₄)アルキル、-(C₁₋₄)アルキル-CONH₂、-(C₁₋₄)アルキル-CONH(C₁₋₄-アルキル)、-(C₁₋₄)アルキル-CON(C₁₋₄-アルキル)₂、-(C₁₋₄)アルキル-アミノ、-(C₁₋₄)アルキル-NH(C₁₋₄-アルキル)、-(C₁₋₄)アルキル-N(C₁₋₄-アルキル)₂から選択される1～3個の置換基；

から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく、

該アルキル基はハロゲンで置換されていてもよく；かつ

該N-ピペラジニル基はC₁₋₄-アルキルでN-置換されていてもよく；かつ

R^C、R^O、及びR¹¹は、請求項1で定義したとおりである、

請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

式中、

Y⁰が、O、S又はNR¹¹であり、かつ

Lが、N(R^{N2})R^{N1}であり、ここで、

R^{N2}は、H、メチル、(C₂₋₄)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル又は(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₆)シクロアルキルであり、すべて任意にハロゲン、カルボキシ又は(C₁₋₄)アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記アルキル、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキルは任意にヒドロキシ、C₁₋₃-アルキル、アミノ、-NH(C₁₋₄-アルキル)、-N(C₁₋₄-アルキル)₂及び／又は-O-(C₁₋₄-アルキル)で置換されていてもよく；

R^{N1}は、メチル、(C₂₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₁₋₄)アルキル-フェニル、Het及び(C₁₋₄)アルキル-Hetであり；ここで、前記メチル、及びアルキル基は、任意にC₁₋₃-アルキル、ハロゲン、カルボキシ又は(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、CONH₂、CONH(C₁₋₄-アルキル)、CON(C₁₋₄-アルキル)₂で置換され

ていてもよく；及び／又は前記アルキルは任意にヒドロキシ、アミノ、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 及び／又は $-\text{O}-(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ で置換されていてもよく；かつ

Hetは、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する飽和若しくは不飽和4-、5-、6-若しくは7-員単環式基であり、ベンゼン環が該単環式基に縮合していてもよく；かつ

前記フェニル基、ヘテロ環、ヘテロ二環又はHetは、任意に、以下：

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

- NO_2 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

- (C_{1-4}) アルキル、ヒドロキシ、 $\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ アルキル、アミノ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルフォリニル、N-チオモルフォリニル、N-ピペラジニル、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-OH、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-O- (C_{1-4}) アルキル、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- COOH 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- CONH_2 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-アミノ、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ から選択される1～3個の置換基；

から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく、

該アルキル基はハロゲンで置換されていてもよく；かつ

該N-ピペラジニル基は C_{1-4} -アルキルでN-置換されていてもよく；かつ

R^{11} は、請求項1で定義したとおりである、

請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項21】

式中、

Y^0 が、O、S又は NR^{11} であり、かつ

Lが、 $\text{N}(\text{R}^{N2})\text{R}^{N1}$ であり、ここで、

R^{N2} と R^{N1} が一緒に共有結合して、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、ホモピペリジン及びホモピペラジンから選択されるヘテロ環を形成しており、

ここで、前記ピペラジン及びホモピペラジンは、 C_{1-4} アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル又は C_{1-4} アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキルでN-置換されていてもよく；かつ

前記ヘテロ環は、任意に (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキル、HCy又は C_{1-3} アルキル-HCyで一置換されていてもよく（HCyはアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、ホモピペリジン及びホモピペラジンから選択される）；かつ

前記ヘテロ環（任意的なアルキル-、シクロアルキル-若しくはアルキルシクロアルキル基及び／又はHCy若しくは C_{1-3} アルキル-HCy基を含む）は、任意に、以下：

- ハロゲン及び (C_{1-4}) アルキルから選択される1～3個の置換基；

- NO_2 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

- ヒドロキシ、 $\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ アルキル、アミノ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-OH、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-O- (C_{1-4}) アルキル、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- COOH 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- CONH_2 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-アミノ、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ から選択される1又は2個の置換基；

から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；

前記アルキル基はハロゲンで置換されていてもよい、

請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項22】

式中、

10

20

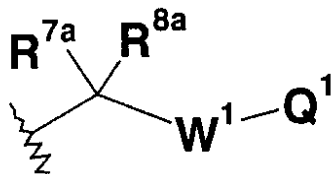
30

40

50

Y^0 がOで、かつLが OR^{6a} であるか或いは Y^0 がO又はSで、かつLが $N(R^{5a})R^{6a}$ であり、かつ R^{6a} が、下記式と定義される、請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物。

【化35】



(式中、

10

R^{7a} は、H、COOH、CONH₂、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₁₋₄)アルキル-(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、アリール、Het、(C₁₋₄)アルキル-アリール、(C₁₋₄)アルキル-Hetと定義され(すべて任意に R^{60} で置換されていてもよい)；かつ

R^{8a} は、H又は(C₁₋₄)アルキルであり；或いは

R^{7a} と R^{8a} と一緒に共有結合して第2(C₃₋₇)シクロアルキル又はO、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつ
Lが $N(R^{5a})R^{6a}$ の場合、 R^{7a} 又は R^{8a} のどちらかが R^{5a} と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成していてもよく、前記シクロアルキル又はヘテロ環は、任意に R^{150} で置換されていてもよく；かつ

W^1 は、

20

a)単結合；

b)-CH₂-；

c)-CH₂-CH₂-；及び

d)-CH=CH-；

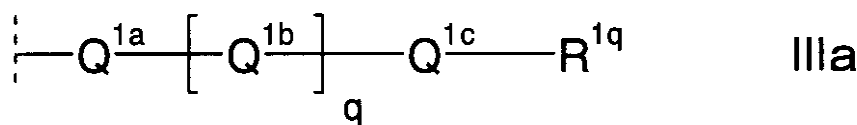
(ここで、b)、c)及びd)のアルキレン及びアルケニレン基は(C₁₋₃)アルキルで置換されていてもよい)；

から選択され；

Q^1 は、下記サブ式IIIaの基：

【化36】

30



(式中、

Q^{1a} は、アリール、Hetアリール、(C₁₋₃)アルキル-アリール又は(C₁₋₃)アルキル-Hetアリールであり；

Q^{1b} は、フェニル又はHetアリールであり；

Q^{1c} は、結合、O-C₁₋₄-アルキル、S-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル又はC₂₋₄-アルキニルであり；かつ

40

R^{1q} は、H、CN、COOR¹⁶¹、CON(R¹⁶²)₂、SO₂N(R¹⁶²)₂、-N(R¹⁶²)₂、OR¹⁶¹、SR¹⁶¹、-NHCO R¹⁶²、-NH-CO-COOR¹⁶¹、-NH-CO-CON(R¹⁶²)₂、NHSO₂R^C、CONHSO₂R^C、SO₂NHCOR^C、テトラゾール、トリアゾール及びCONHSO₂N(R¹⁶²)₂から選択され；

q は、0又は1であり；

ここで、各アリール、フェニル、Hetアリール、アルキル、アルケニル及び／又はアルキニル基は、任意に R^{160} で置換されていてもよく；かつ

Hetアリールは、O、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する芳香族5-若しくは6-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する8-、9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環である)であり；かつ

R^0 、 R^C 、 R^{N2} 、 R^{150} 、 R^{160} 、 R^{161} 及び R^{162} は、請求項1で定義したとおりである。)

50

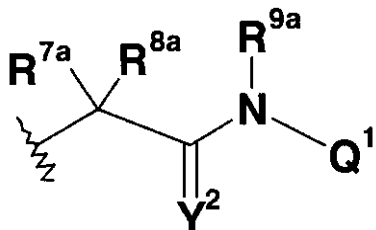
【請求項 2 3】

式中、

Y^0 がOで、かつLが OR^{6a} であるか或いは Y^0 がO又はSで、かつLが $N(R^{5a})R^{6a}$ で、 R^{5a} が R^{N2} と定義され、かつ

R^{6a} が下記式と定義される、請求項 1～2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【化 3 7】



10

(式中、

R^{7a} 及び R^{8a} は、それぞれ独立に R^0 と定義され（前記 R^0 は任意に R^{60} で置換されていてもよい）；或いは

R^{7a} と R^{8a} が一緒に共有結合して第 2 (C_{3-7})シクロアルキル又はO、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつLが $N(R^{5a})R^{6a}$ の場合、 R^{7a} 又は R^{8a} のどちらかが R^{5a} と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；前記シクロアルキル又はヘテロ環は、任意に R^{150} で置換されていてもよく；かつ

20

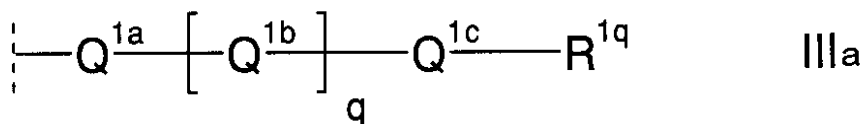
Y^2 は、O又はSであり；

R^{9a} は R^0 と定義され（前記 R^0 は任意に R^{60} で置換されていてもよい）；或いは

R^{9a} が R^{7a} 又は R^{8a} のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；

Q^1 は、下記サブ式IIIaの基；

【化 3 8】



30

(式中

Q^{1a} は、アリール、Hetアリール、(C_{1-3})アルキル-アリール又は(C_{1-3})アルキル-Hetアリールであり；

Q^{1b} は、フェニル又はHetアリールであり；

Q^{1c} は、結合、O- C_{1-4} -アルキル、S- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル又は C_{2-4} -アルキニルであり；かつ

R^{1q} は、H、CN、 $COOR^{161}$ 、 $CON(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $-N(R^{162})_2$ 、 OR^{161} 、 SR^{161} 、 $-NHCOR^{162}$ 、 $-NH-CO-COOR^{161}$ 、 $-NH-CO-CON(R^{162})_2$ 、 $NHSO_2R^C$ 、 $CONHSO_2R^C$ 、 SO_2NHCOR^C 、テトラゾール、トリアゾール及び $CONHSO_2N(R^{162})_2$ から選択され；

qは0又は1であり；

40

ここで、各アリール、フェニル、Hetアリール、アルキル、アルケニル及び／又はアルキニル基は、任意に R^{160} で置換されていてもよく；かつ

Hetアリールは、O、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する芳香族5-若しくは6-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する8-、9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環である）であり；かつ

R^0 、 R^C 、 R^{N2} 、 R^{150} 、 R^{160} 、 R^{161} 及び R^{162} は、請求項 1 で定義したとおりである。）

【請求項 2 4】

式中、

a) Q^{1a} がフェニル、qが1かつ Q^{1c} が結合であり；

b) Q^{1a} がフェニル、qが0かつ Q^{1c} がビニルであり；或いは

50

c) Q^{1a} がO、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環（前記ヘテロ二環は任意に R^{60} で置換されていてもよい）であり；qが0かつ Q^{1c} が結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、請求項22又は23に記載の化合物。

【請求項25】

式中、基 $Q^{1c}-R^{1a}$ が $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ である、請求項22、23又は24に記載の化合物。

【請求項26】

式中、Zが OR^0 と定義され、 R^0 は任意に R^{60} で置換されていてもよく、かつ R^0 は請求項1で定義したとおりである、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項27】

式中、Zが OR^0 であり、ここで、

R^0 はH、 C_{1-4} アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 C_{1-3} アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 $(\text{C}_{1-3}$ アルキル)フェニル、 (C_{1-3}) アルキル-ピリジニルであり、前記アルキル、アルキル-シクロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキル-フェニル、又はアルキル-ピリジニルは任意に、以下：

- 1、2又は3個のフッ素置換基；及び

塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 COOR^{161} 、 $\text{SO}_2\text{R}^{161}$ 、 OR^{161} 、 $\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{NR}^{162}\text{COR}^{162}$ 又は $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ （ R^{161} 及び各 R^{162} は独立にH、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり；或いは両 R^{162} が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している）から選択される置換基；

から独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項28】

式中、ZがOHである、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項29】

式中、Zが $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ と定義され；前記 $\text{R}^{\text{N}1}$ （ $\text{R}^{\text{N}1}$ 及び $\text{R}^{\text{N}2}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）は任意に R^{60} で置換されていてもよく；かつ R^{60} 、 $\text{R}^{\text{N}1}$ 及び $\text{R}^{\text{N}2}$ は請求項1で定義したとおりである、請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項30】

式中、Zが $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ と定義され、ここで、

$\text{R}^{\text{N}2}$ は、H、メチル、 (C_{2-4}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキルであり（すべて任意にハロゲン、カルボキシ又は (C_{1-4}) アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記アルキル、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキルは任意にヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキル、アミノ、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 及び／又は $-\text{O}-(\text{C}_{1-4}$ -アルキル)で置換されていてもよい）；

$\text{R}^{\text{N}1}$ は、メチル、 (C_{2-6}) アルキル、 (C_{1-4}) アルキル-フェニル又は (C_{1-4}) アルキル-Hetであり（該メチル及びアルキル基は任意に C_{1-3} -アルキル、ハロゲン、カルボキシ又は (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル)、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；及び／又は前記アルキルは任意にヒドロキシ、アミノ、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 及び／又は $-\text{O}-(\text{C}_{1-4}$ -アルキル)で置換されていてもよい）；かつ

Hetは4-、5-、6-若しくは7-員単環式基（N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有し、該単環式基にベンゼン環が縮合していてもよい）であり；かつ

前記フェニル基、ヘテロ環、ヘテロ二環又はHetは任意に、以下：

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

- NO_2 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

- (C_{1-4}) アルキル、ヒドロキシ、 $\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ アルキル、アミノ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル)、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルフォリニル、N-チオモルフォリニル、N-ピペラジニル、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-OH、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-O- (C_{1-4}) アルキル、 $-(\text{C}_{1-4})$

10

20

30

40

50

-₄)アルキル-COOH、-(C₁₋₄)アルキル-COO(C₁₋₄)アルキル、-(C₁₋₄)アルキル-CONH₂、-(C₁₋₄)アルキル-CONH(C₁₋₄-アルキル)、-(C₁₋₄)アルキル-CON(C₁₋₄-アルキル)₂、-(C₁₋₄)アルキル-アミノ、-(C₁₋₄)アルキル-NH(C₁₋₄-アルキル)、-(C₁₋₄)アルキル-N(C₁₋₄-アルキル)₂から選択される1~3個の置換基；

から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく、

該アルキル基はハロゲンで置換されていてもよく；かつ

該N-ピペラジニル基はC₁₋₄-アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル又は(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₆)シクロアルキルでN-置換されていてもよい、

請求項1~29のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項31】

式中、ZがN(R^{N2})R^{N1}と定義され、ここで、

R^{N2}は、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピルであり（すべて任意にメチル、フッ素、塩素、カルボキシル又はメトキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記エチル、n-プロピル又はi-プロピルは任意にヒドロキシ、アミノ、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂及び／又は-O-(CH₃)で置換されていてもよい）；

R^{N1}は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ベンジル、フェニルエチル、ピリジニルメチル又はピリジニルエチルであり（前記メチル、エチル、n-プロピル、及びi-プロピル基はすべて任意にフッ素、塩素、メチル、エチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、CONH₂、CONH(CH₃)、CON(CH₃)₂で置換されていてもよく；及び／又は前記エチル、n-プロピル又はi-プロピルは任意にヒドロキシ、アミノ、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂及び／又は-O-CH₃で置換されていてもよい）；かつ

前記フェニル基及びピリジニル基は、任意に、以下：

- ハロゲンから選択される1、2又は3個の置換基；

- NO₂、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

- メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、-COOH、-COOCH₃、CONH₂、CONH(CH₃)、CON(CH₃)₂、アミノ、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₂-OH、-CH₂-O-CH₃、-CH₂-NH₂、-CH₂-N(CH₃)₂及び-(CH₂)₂-OHから選択される1、2又は3個の置換基；

から独立に選択される1、2又は3個の置換基で置換されていてもよい、

請求項29に記載の化合物。

【請求項32】

式中、

ZがNR^{N2}-SO₂-R^C又はNR^{N2}-CO-R^Cであり、ここで、

R^{N2}はH、(C₁₋₄)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル又は(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₆)シクロアルキルであり、かつR^Cは(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、フェニル、ナフチル、Het、(C₁₋₃)アルキル-フェニル、(C₁₋₃)アルキル-ナフチル、(C₁₋₃)アルキル-Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アルケニル、フェニル、Het、アルキル-フェニル、アルキル-ナフチル又はアルキル-Hetはすべて任意にR⁶⁰から選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく；Het及びR⁶⁰は請求項1で定義したとおりである、請求項1~31のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項33】

式中、ZがOR^{6b}又はN(R^{5b})R^{6b}であり、R^{5b}がR^{N2}と定義され、かつR^{6b}が下記式である、請求項1~32のいずれか1項に記載の化合物。

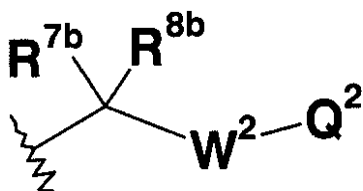
10

20

30

40

【化 3 9】



(式中：

R^{7b} は、H、COOH、CONH₂、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₁₋₄)アルキル-(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₂₋₆)アルケニル、アリール、Het、(C₁₋₄)アルキル-アリール、(C₁₋₄)アルキル-Hetと定義され、すべて任意に R^{60} で置換されていてもよく；かつ

10

R^{8b} がH又は(C₁₋₄)アルキルであり；或いは

R^{7b} と R^{8b} と一緒に共有結合して第2(C₃₋₇)シクロアルキル又はO、N及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつ
ZがN(R^{5b}) R^{6b} の場合、 R^{7b} 又は R^{8b} のどちらかが R^{5b} と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環（前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に R^{150} で置換されていてもよい）を形成していてもよく；かつ

W^2 は、以下：

- a) 単結合；
- b) -CH₂-；
- c) -CH₂-CH₂-；及び
- d) -CH=CH-；

20

（ここで、b)、c)及びd)のアルキレン及びアルケニレン基は(C₁₋₃)アルキルで置換されていてもよい）から選択され；

Q^2 は、サブ式IIIbの基

(式中、

Q^{2a} は、アリール、Hetアリール、(C₁₋₃)アルキル-アリール又は(C₁₋₃)アルキル-Hetアリールであり；

Q^{2b} は、フェニル又はHetアリールであり；

Q^{2c} は、結合、O-C₁₋₄-アルキル、S-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル又はC₂₋₄-アルキニルであり、前記O-C₁₋₄-アルキル、S-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル又はC₂₋₄-アルキニルは任意に R^{170} で置換されていてもよく；

30

ここで、 R^{170} はH或いは以下の基：

- ハロゲンから選択される1、2、又は3個の置換基；
- (C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、(C₃₋₅)シクロアルキル、又はシアノから選択される各置換基の1又は2個（(C₁₋₄)アルキルは任意に1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）；

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義され；かつ

R^{2a} は、H、CN、COOR¹⁶¹、CON(R^{162})₂、SO₂N(R^{162})₂、-N(R^{162})₂、OR¹⁶¹、SR¹⁶¹、-NHCO R^{162} 、-NH-CO-COOR¹⁶¹、-NH-CO-CON(R^{162})₂、NHSO₂R^C、CONHSO₂R^C、SO₂NHCOR^C、テトラゾール、トリアゾール及びCONHSO₂N(R^{162})₂から選択され；

40

qaは、0又は1であり；

qbは、0又は1であり；

ここで、各アリール、フェニル、Hetアリール、アルキル、アルケニル及び／又はアルキニル基は任意に R^{160} で置換されていてもよく；かつ

Hetアリールは、O、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する芳香族5-若しくは6-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を有する9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環である）であり；かつ

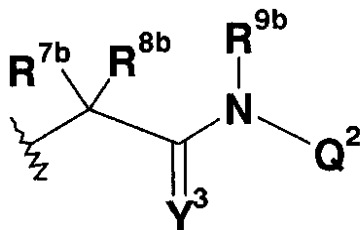
Het、 R^0 、 R^C 、 R^{N2} 、 R^{60} 、 R^{150} 、 R^{160} 、 R^{161} 及び R^{162} は、請求項1で定義したとおりである。）

50

【請求項 3 4】

式中、Zが OR^{6b} 又は $N(R^{5b})R^{6b}$ であり、 R^{5b} が R^{N2} と定義され、かつ R^{6b} が下記式である、請求項 1～3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【化 4 0】



10

(式中、

R^{7b} 及び R^{8b} は、それぞれ独立に R^0 と定義され（前記 R^0 は任意に R^{60} で置換されていてもよい）；或いは

R^{7b} と R^{8b} が一緒に共有結合して (C_{3-7}) シクロアルキル又はO、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；或いはZが $N(R^{5b})R^{6b}$ の場合、 R^{7b} 又は R^{8b} のどちらかが R^{5b} と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に R^{150} で置換されていてもよく；かつ

Y^3 は、O又はSであり；

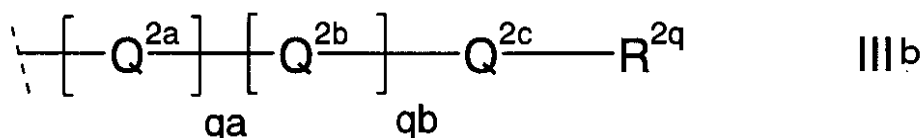
R^{9b} は、 R^0 と定義され、前記 R^0 は任意に R^{60} で置換されていてもよく；或いは

20

R^{9b} は、 R^{7b} 又は R^{8b} のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；

Q^2 は、下記サブ式IIIbの基；

【化 4 1】



(式中、

Q^{2a} は、アリール、Hetアリール、 (C_{1-3}) アルキル-アリール又は (C_{1-3}) アルキル-Hetアリールであり；

30

Q^{2b} は、フェニル又はHetアリールであり；

Q^{2c} は、結合、O- C_{1-4} -アルキル、S- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル又は C_{2-4} -アルキニルであり、前記O- C_{1-4} -アルキル、S- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル又は C_{2-4} -アルキニルは、任意に R^{170} で置換されていてもよく；

ここで、 R^{170} はH或いは以下の基；

- ハロゲンから選択される1、2、又は3個の置換基；

- (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、 (C_{3-5}) シクロアルキル、又はシアノから選択される1又は2個の各置換基（ (C_{1-4}) アルキルは任意に1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）；

40

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義され；かつ

R^{2q} は、H、CN、 $COOR^{161}$ 、 $CON(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $-N(R^{162})_2$ 、 OR^{161} 、 SR^{161} 、 $-NHCOR^{162}$ 、 $-NH-CO-COOR^{161}$ 、 $-NH-CO-CON(R^{162})_2$ 、 $NHSO_2R^C$ 、 $CONHSO_2R^C$ 、 SO_2NHCOR^C 、テトラゾール、トリアゾール及び $CONHSO_2N(R^{162})_2$ から選択され；

qaは、0又は1であり；

qbは、0又は1であり；

ここで、各アリール、フェニル、Hetアリール、アルキル、アルケニル及び／又はアルキニル基は任意に R^{160} で置換されていてもよく；かつ

Hetアリールは、O、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する芳香族5-若しくは6-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する9-若しく

50

は10-員芳香族ヘテロ二環である)であり;かつ

R^0 、 R^C 、 R^{N2} 、 R^{60} 、 R^{150} 、 R^{160} 、 R^{161} 及び R^{162} は、請求項1で定義したとおりである。
)

【請求項35】

式中、

a) q_a が1、 Q^{2a} がフェニル、 q_b が1かつ Q^{2c} が結合であり;

b) q_a が1、 Q^{2a} がフェニル、 q_b が0かつ Q^{2c} が $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{170})-$ (R^{170} はH、F、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される)であり;或いは

c) q_a が1、 Q^{2a} が9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環 (O、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有し、前記ヘテロ二環は任意に R^{160} で置換されていてもよい); q_b が0かつ Q^{2c} が結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{170})-$ (R^{170} はH、F、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される)である、請求項33又は34に記載の化合物。 10

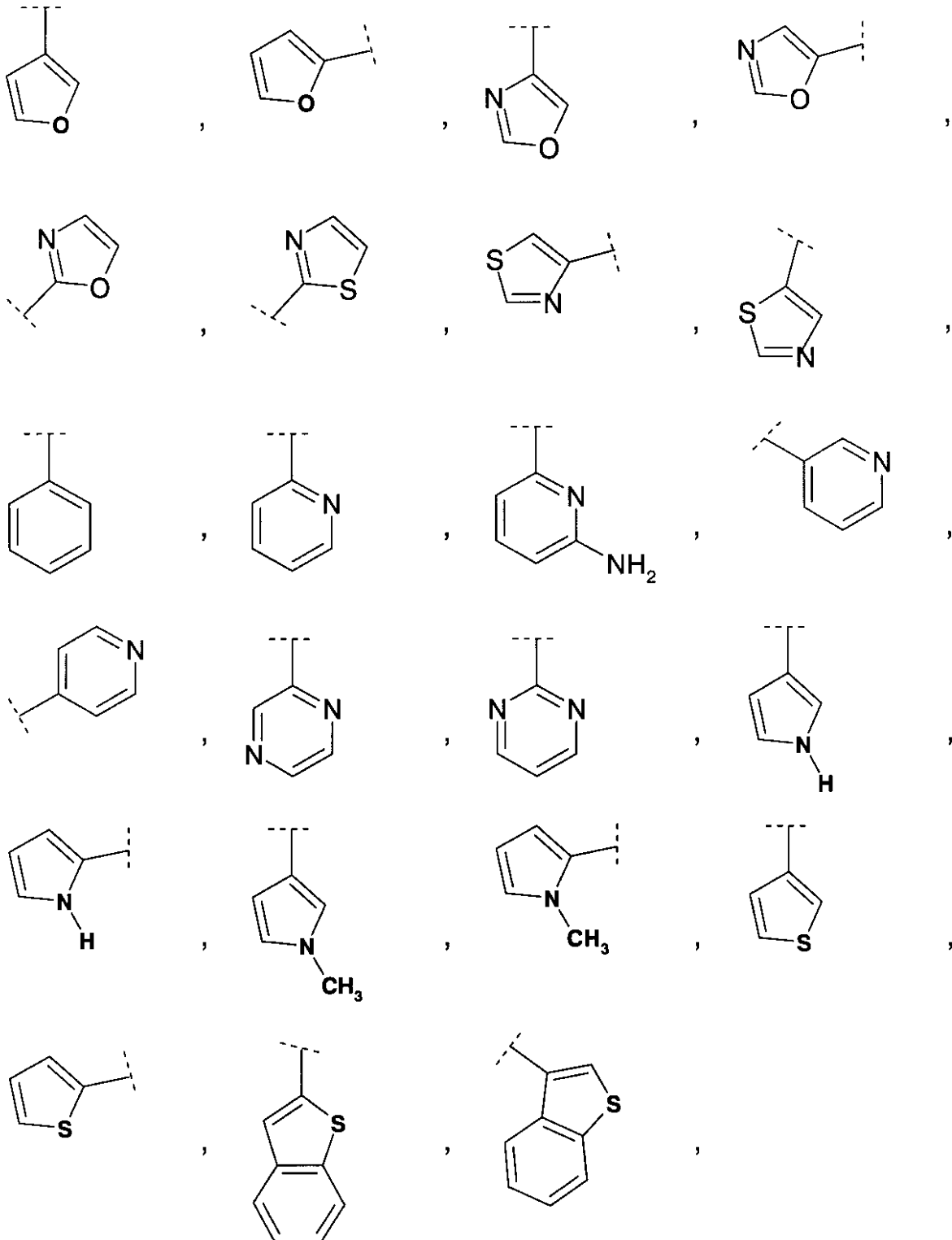
【請求項36】

式中、基 $Q^{2c}-\text{R}^{2a}$ が $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{170})-\text{COOH}$ (R^{170} はH、F、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される)である、請求項33、34又は35に記載の化合物。

【請求項37】

式中、 R^2 が R^{21} であり、 R^{21} がフェニル又は下記式の群:

【化 4 2】



10

20

30

40

から選択されるHetであり、かつ

前記 R^{21} は置換されず、又は R^{150} （請求項1で定義したとおりである）で置換されていてもよい、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項38】

式中、 R^2 が R^{21} であり、 R^{21} が請求項1又は37で定義したとおりであり、かつ R^{21} が任意に、以下：

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；
- NO_2 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

50

- 以下：

a) (C_{1-4}) アルキル又は (C_{1-4}) アルコキシ（両方とも任意に OH 、 $O(C_{1-4})$ アルキル、 $SO_2(C_{1-4})$ アルキル）、1～3個のハロゲン原子、アミノ、 $NH(CH_3)$ 又は $N(CH_3)_2$ で置換されていてもよい）；

b) $NR^{111}R^{112}$ (R^{111} 及び R^{112} の両方とも独立に H 、 (C_{1-4}) アルキルであり、又は R^{112} は (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキル、フェニル、ベンジルであり；
或いは両方の R^{111} と R^{112} が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と窒素-含有ヘテロ環を形成し、前記アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、フェニル及びベンジルはそれぞれ任意にハロゲン、又は

- OR^{2h} 若しくは $N(R^{2h})_2$ （各 R^{2h} は独立に H 、 (C_{1-4}) アルキルであり、又は両 R^{2h} が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と窒素-含有ヘテロ環を形成している）で置換されていてもよい）；

c) $NHCOR^{117}$ (R^{117} は (C_{1-4}) アルキル、 $O(C_{1-4})$ アルキル又は $O(C_{3-7})$ シクロアルキルである）；及び

e) $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4})$ アルキル、 $CON(C_{1-4})$ アルキル₂；

から選択される1～2個の置換基；

から選択される1、2又は3個の置換基で置換されていてもよい、請求項1～37のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項39】

式中、 R^3 が、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{6-10}) ビシクロアルキル、 (C_{6-10}) ビシクロアルケニル、又は HCy から選択され、前記基は置換されておらず、或いはハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル及び／又は $O-C_{1-4}$ アルキル（該アルキル基はフッ素化されていてもよい）で一若しくは二置換されていてもよく； HCy は請求項1で定義したとおりである、請求項1～38のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項40】

式中、 R^3 がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル、或いは下記式：

【化43】



から選択される基であり、

前記すべての基は置換されておらず、或いはフッ素、 C_{1-3} アルキル又は CF_3 で置換されていてもよい、請求項39に記載の化合物。

【請求項41】

式中、 R^3 がシクロペンチル、又はシクロヘキシルである、請求項40に記載の化合物。

【請求項42】

式中、 R^{60} が、それぞれ以下：

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

- NO_2 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

- 以下：

a) (C_{1-4}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{2-4}) アルキニル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル（すべて任意に R^{150} で置換されていてもよい）；

b) OR^0 ；

e) $N(R^{N2})R^{N1}$ ；

f) $N(R^{N2})COR^C$ ；

j) $COOR^0$ ；

k) $\text{CON}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$;

l) フェニル、Het、 $(\text{C}_{1-3}$ アルキル) フェニル又は $(\text{C}_{1-3}$ アルキル) Het (Hetはフラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロピラン、ピリジニル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、ホモピペリジン及びホモピペラジンから選択され、すべて任意に R^{150} で置換されていてもよい) ;

から選択される1~3個の置換基 ;

から独立に選択される1~4個の置換基と定義され、

前記 $\text{R}^{\text{N}1}$ 、 R^{C} 及び／又は R^0 は、任意に、定義どおりの R^{150} で置換されていてもよく、かつ R^{150} 、 $\text{R}^{\text{N}1}$ 、 $\text{R}^{\text{N}2}$ 、 R^{C} 及び R^0 は、請求項1で定義したとおりである、請求項1~41のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項43】

式中、 R^{150} が、以下 :

- 1~3個のフッ素-置換基 ;

- 塩素、臭素、ヨウ素、 NO_2 、シアノ、アジドから選択される置換基 ; 及び

- 以下 :

a) (C_{1-3}) アルキル、 CF_3 、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキル (すべて任意に R^{160} で置換されていてもよい) ;

b) OR^0 ;

e) $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$;

f) $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{COR}^{\text{C}}$;

j) COOR^0 ;

k) $\text{CON}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$;

から選択される1~3個の置換基 ;

から独立に選択される1~4個の置換基と定義され、

前記 $\text{R}^{\text{N}1}$ 、 R^{C} 及び／又は R^0 は、任意に、定義どおりの R^{160} で置換されていてもよく ; かつ R^{160} 、 $\text{R}^{\text{N}1}$ 、 $\text{R}^{\text{N}2}$ 、 R^{C} 及び R^0 は、請求項1で定義したとおりである、請求項1~42のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項44】

式中、 R^{160} が、以下 :

- 1、2又は3個のフッ素置換基 ; 及び

塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、 COOH 、 COOCH_3 、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$ 、 NHCOCH_3 又は CONH_2 、 CONHCH_3 及び $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ から選択される置換基 ;

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義される、請求項1~43のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項45】

式中、 R^0 及び R^{C} が、それぞれ (C_{1-4}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキル、フェニル、ベンジル、Het、 (C_{1-3}) アルキル-Het (すべて任意に定義どおりに置換されていてもよい) と定義され ; かつ R^0 はHでもよく ;

40

$\text{R}^{\text{N}1}$ が、H、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、Het、 (C_{1-3}) アルキル-Hetであり ; 前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、Het及びアルキル-Hetは、任意に、定義どおりに置換されていてもよく ; 或いは

$\text{R}^{\text{N}2}$ 、 $\text{R}^{\text{N}3}$ 、 $\text{R}^{\text{N}4}$ は、独立にH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルであり ; すべて任意にフッ素、カルボキシ又はメトキシカルボニルで置換されていてもよく ; 及び／又は前記エチル、n-プロピル又はi-プロピルは任意にヒドロキシ、メチル、メトキシ、アミノ、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 及び／又は $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ で置換されていてもよく ; かつ

a) 基 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ の場合、置換基 $\text{R}^{\text{N}2}$ と $\text{R}^{\text{N}1}$ 、或いは

50

b) 基 $\text{NR}^{\text{N}3}-\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ の場合、置換基 $\text{R}^{\text{N}3}$ と $\text{R}^{\text{N}1}$ 、又は $\text{R}^{\text{N}2}$ と $\text{R}^{\text{N}1}$ が、一緒に共有結合して5-、6-若しくは7-員飽和ヘテロ環（O、N及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を有するしうる）を形成していてもよく、前記ヘテロ環は、任意に、定義どおりに置換されていてもよく；

Hetは、請求項1で定義したとおりである、請求項1～44のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項46】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 が、それぞれ独立にH、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、 (C_{1-4}) アルキル、 CF_3 、 (C_{1-4}) アルコキシ、 $-\text{O}-(\text{C}_{3-7})$ シクロアルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、 $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ アルキル-アリール、 $-\text{O}-\text{Het}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ アルキル- Het 、 $\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ 、 COR^{O} 、 $\text{NR}^{\text{N}2}\text{COR}^{\text{C}}$ 、 $\text{CONR}^{\text{N}2}\text{R}^{\text{N}1}$ 、又は $\text{NR}^{\text{N}3}\text{CONR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ であり、

前記アルキル及びアルコキシ基はすべてフッ素で一-、二-又は三置換されていてもよく、或いは塩素又は臭素で一置換されていてもよく；かつ

R^{O} 、 $\text{R}^{\text{N}1}$ 、 $\text{R}^{\text{N}2}$ 、 $\text{R}^{\text{N}3}$ 及びHetは、請求項1で定義したとおりである、請求項1～45のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項47】

式中、 R^{O} 及び $\text{R}^{\text{N}1}$ が、独立にH、 (C_{1-4}) アルキル、アリール、又は (C_{1-3}) アルキル-アリールであり； R^{C} が、 (C_{1-4}) アルキル、アリール、又は (C_{1-3}) アルキル-アリールであり；前記すべてのアリールは、任意に R^{160} で置換されていてもよいフェニルであり（ R^{160} は請求項1で定義したとおりである）；かつ $\text{R}^{\text{N}2}$ 及び $\text{R}^{\text{N}3}$ がそれぞれH又はメチルであり；

前記すべてのアルキル基はフッ素で一-、二-又は三置換されていてもよく、或いは塩素又は臭素で一置換されていてもよい、請求項1～46のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項48】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 が、それぞれ独立にH、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、メチル、 CF_3 、メトキシ、カルボキシ、アミノ、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NHCONHMe}$ 、 $-\text{CO}-\text{NMe}_2$ 又は $-\text{NHCONMe}_2$ である、請求項1～47のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項49】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 が、それぞれ独立にH、メチル又はメトキシである、請求項1～48のいずれか1項に記載の化合物。

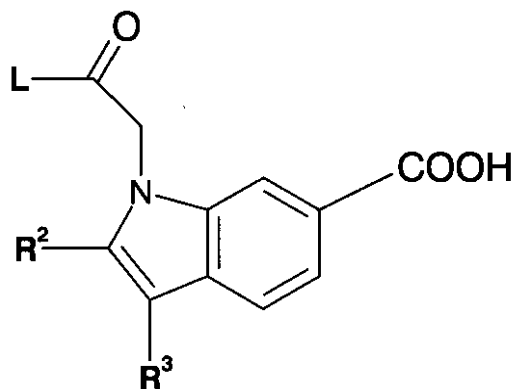
【請求項50】

式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 の少なくとも2個がHである、請求項1～49のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項51】

下記式の化合物。

【化44】



（式中、 R^3 は C_n -シクロアルキルであり、かつ指数 n 及び置換基L、 R^2 は、以下の表に定義される）

10

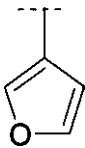
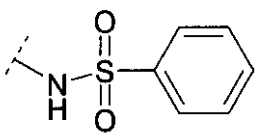
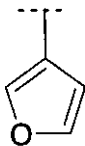
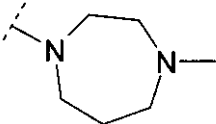
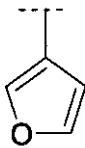
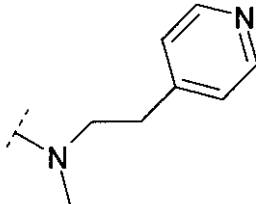
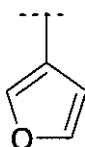
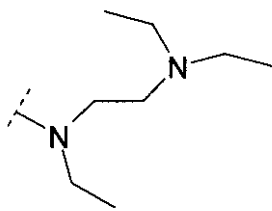
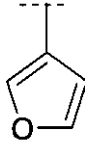
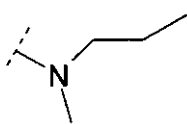
20

30

40

50

【化 4 5】

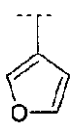
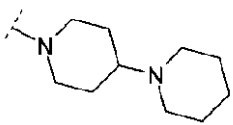
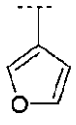
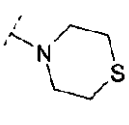
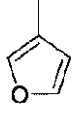
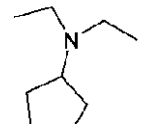
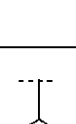
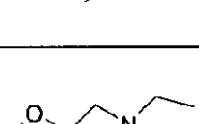
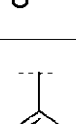
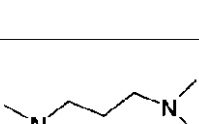
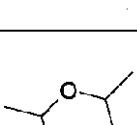
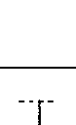
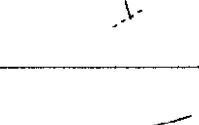
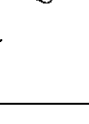
Cpd. #	R ²	n	L
1002		6	
1003		6	
1004		6	
1007		6	
1008		6	

10

20

30

【化 4 6】

Cpd. #	R ²	n	L
1010		6	
1012		6	
1016		6	
1017		6	
1019		6	
1020		6	
1021		6	
1023		6	

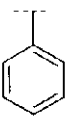
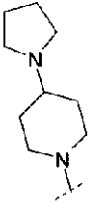
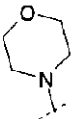
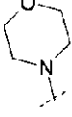
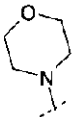
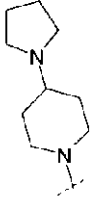
10

20

30

40

【化 4 7】

Cpd. #	R ²	n	L
1024		6	
1025		6	
1027		6	
1028		6	
1030		6	
1031		6	
1033		6	
1034		6	

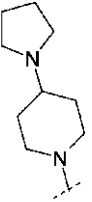
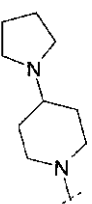
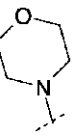
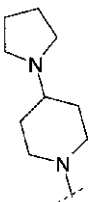
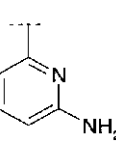
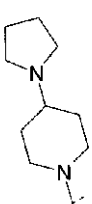
10

20

30

40

【化 4 8】

Cpd. #	R ²	n	L
1035		6	
1037		6	
1038		6	
1043		5	
1044		5	
1045		6	
1050		6	

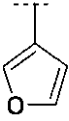
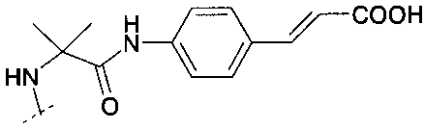
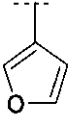
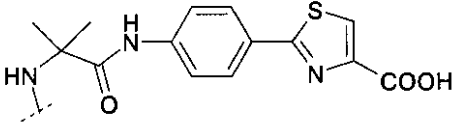
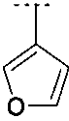
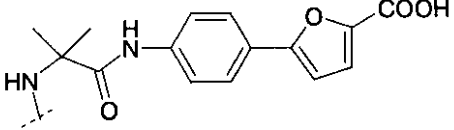
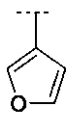
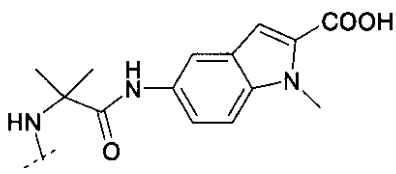
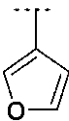
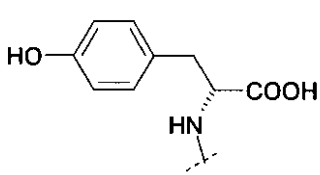
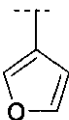
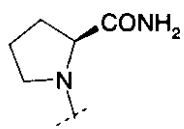
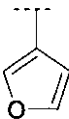
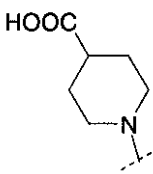
10

20

30

40

【化 4 9】

Cpd. #	R ²	n	L
1051		6	
1052		6	
1053		6	
1054		6	
1055		6	
1057		6	
1058		6	

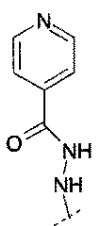
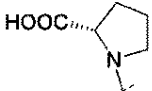
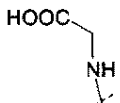
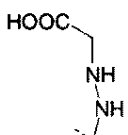
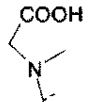
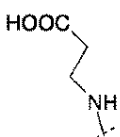
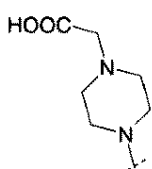
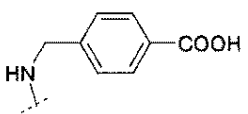
10

20

30

40

【化 5 0】

Cpd. #	R ²	n	L
1059		6	
1066		6	
1067		6	
1068		6	
1072		6	
1073		6	
1074		6	
1075		6	

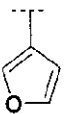
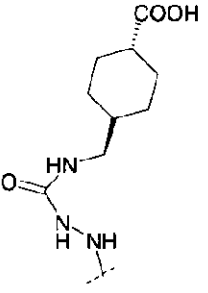
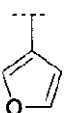
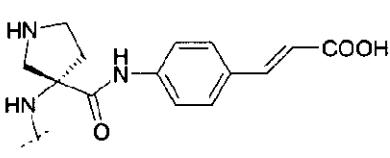
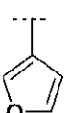
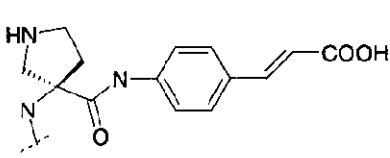
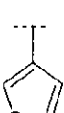
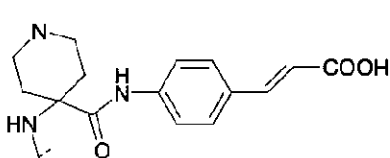
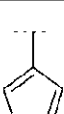
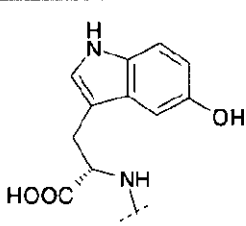
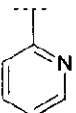
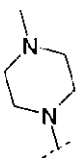
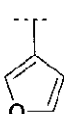
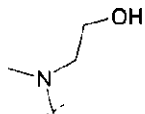
10

20

30

40

【化 5 1】

Cpd. #	R ²	n	L
1076		6	
1077		6	
1079		6	
1080		6	
1081		6	
1082		6	
1090		6	

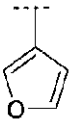
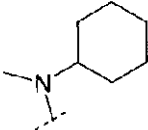
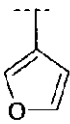
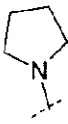
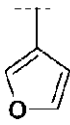
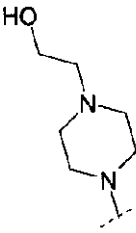
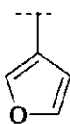
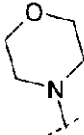
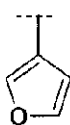
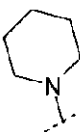
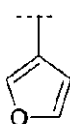
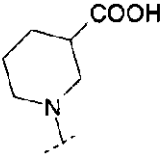
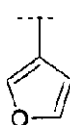
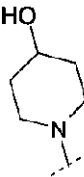
10

20

30

40

【化 5 2】

Cpd. #	R ²	n	L
1092		6	
1094		6	
1096		6	
1097		6	
1098		6	
1099		6	
1100		6	

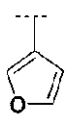
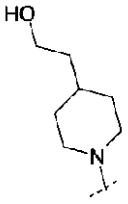
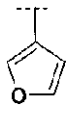
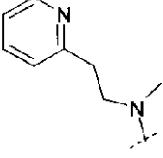
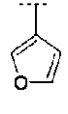
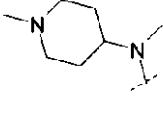
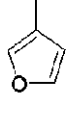
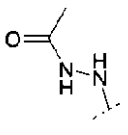
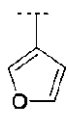
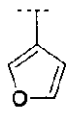
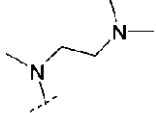
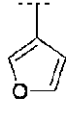
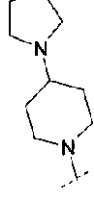
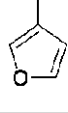
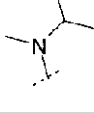
10

20

30

40

【化 5 3】

Cpd. #	R ²	n	L
1102		6	
1103		6	
1104		6	
1110		6	
1111		6	
1112		6	
1116		6	
1118		6	

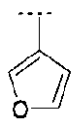
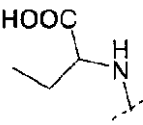
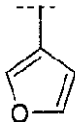
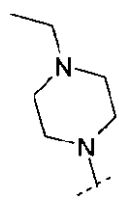
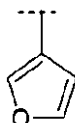
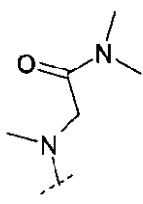
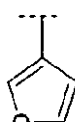
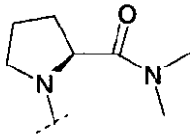
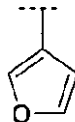
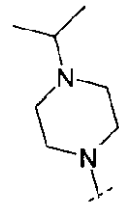
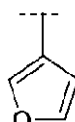
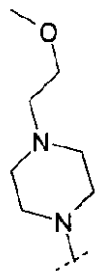
10

20

30

40

【化 5 4】

Cpd. #	R ²	n	L
1119		6	
1120		6	
1121		6	
1122		6	
1125		6	
1126		6	

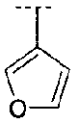
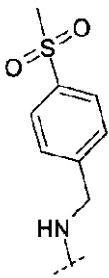
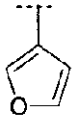
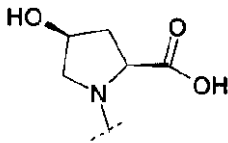
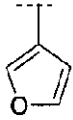
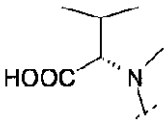
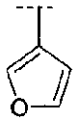
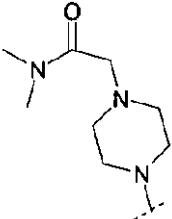
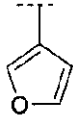
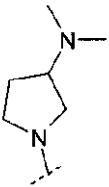
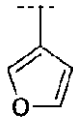
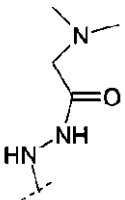
10

20

30

40

【化 5 5】

Cpd. #	R ²	n	L
1127		6	
1128		6	
1129		6	
1130		6	
1131		6	
1132		6	

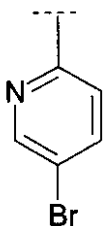
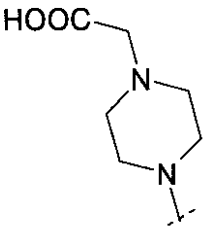
10

20

30

40

【化 5 6】

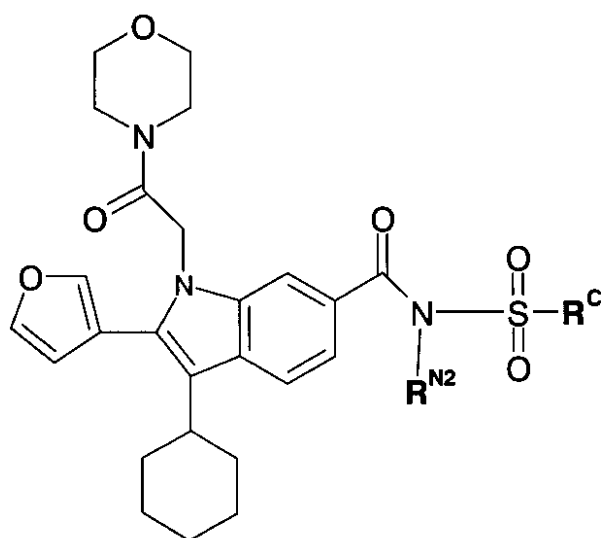
Cpd. #	R ²	n	L
1139		6	

10

【請求項 5 2】

下記式の化合物。

【化 5 7】

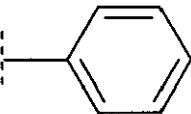
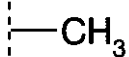
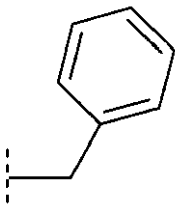
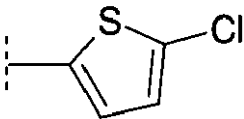
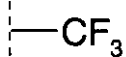


20

30

(式中、置換基R^{N2}及びR^Cは、以下の表に従って定義される)

【化 5 8】

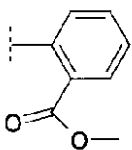
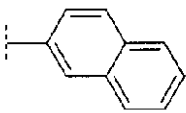
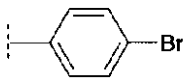
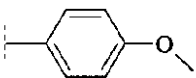
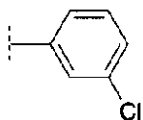
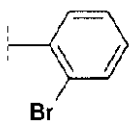
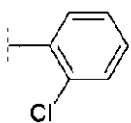
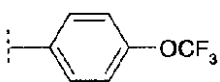
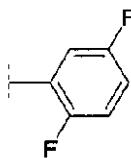
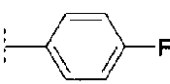
Cpd. #	R ^{N2}	R ^C
2001	H	
2002	H	
2003	H	
2004	H	
2005	H	

10

20

30

【化 5 9】

Cpd. #	R ^{N2}	R ^C
2006	H	
2007	H	
2008	H	
2009	H	
2010	H	
2011	H	
2012	H	
2013	H	
2014	H	
2015	H	

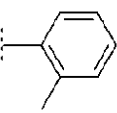
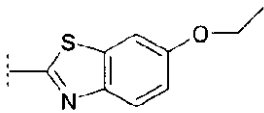
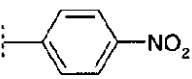
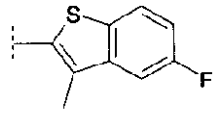
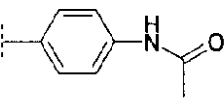
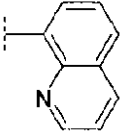
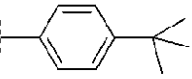
10

20

30

40

【化 6 0】

Cpd. #	R ^{N2}	R ^C
2016	H	
2017	H	
2018	H	
2019	H	
2020	H	
2021	H	
2022	H	
2024	H	
2025	H	
2026	H	
2027	H	

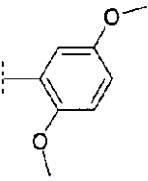
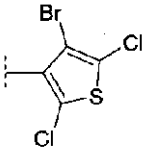
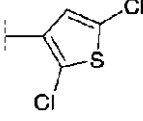
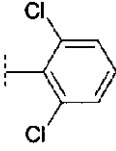
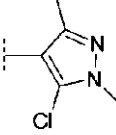
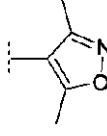
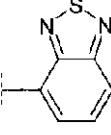
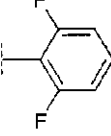
10

20

30

40

【化 6 1】

Cpd. #	R ^{N2}	R ^C
2028	H	
2029	H	
2030	H	
2031	H	
2033	H	
2034	H	
2035	H	
2036	H	

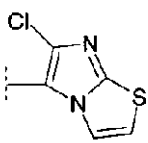
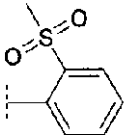
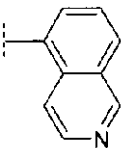
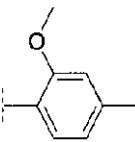
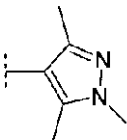
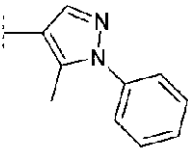
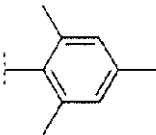
10

20

30

40

【化 6 2】

Cpd. #	R ^{N2}	R ^C
2037	H	
2038	H	
2039	H	
2040	H	
2041	H	
2042	H	
2044	H	
2045	H	

10

20

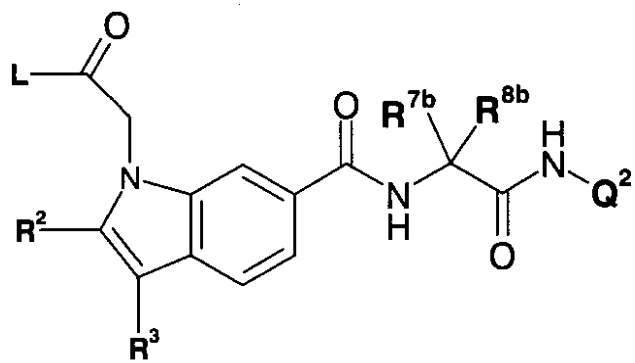
30

40

【請求項 5 3】

下記式の化合物。

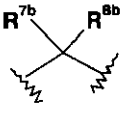
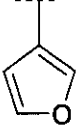
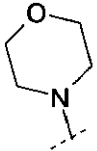
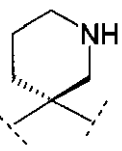
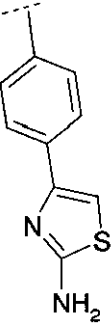
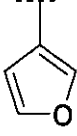
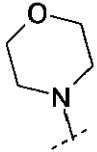
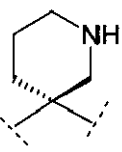
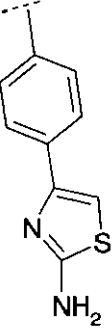
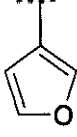
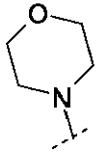
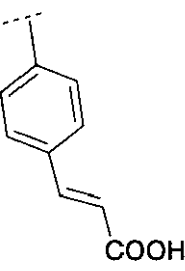
【化 6 3】



10

(式中、 R^3 は C_n -シクロアルキルであり、かつ指数 n 及び置換基 L 、 R^2 、 R^7b 、 R^8b 及び Q^2 は、以下の表に定義される)

【化 6 4】

Cpd. #	R^2	n	L		Q^2
3001		5			
3002		6			
3003		6			

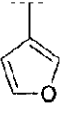
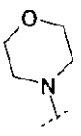
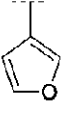
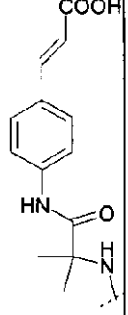
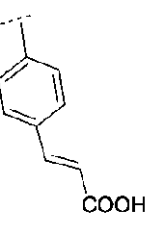
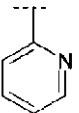
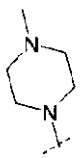
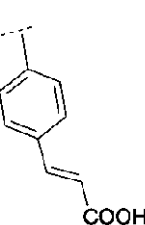
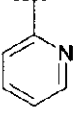
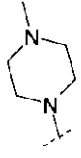
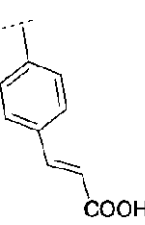
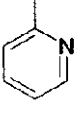
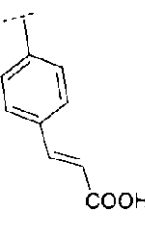
10

20

30

40

【化 6 5】

Cpd. #	R ²	n	L	R ^{7b} R ^{8b}	Q ²
3004		6			
3005		6			
3006		6			
3007		6			
3008		6			

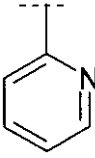
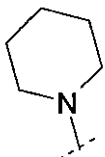
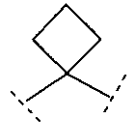
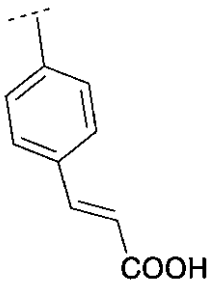
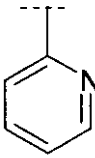
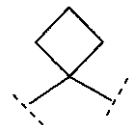
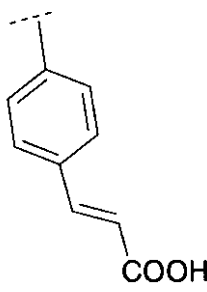
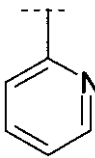
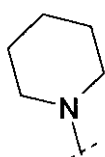
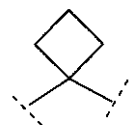
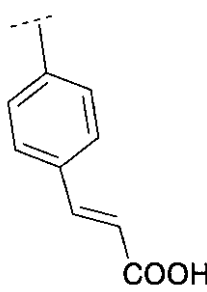
10

20

30

40

【化 6 6】

Cpd. #	R ²	n	L	R ^{7b} R ^{8b}	Q ²
3009		6			
3010		5			
3011		5			

10

20

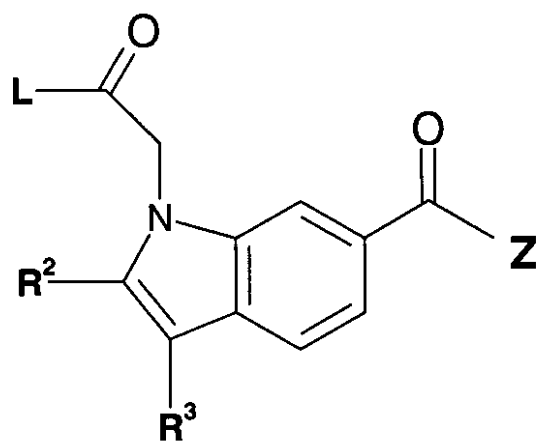
30

40

【請求項 5 4】

下記式の化合物。

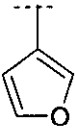
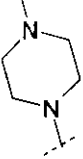
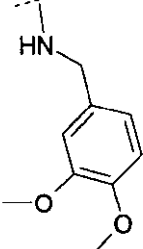
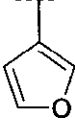
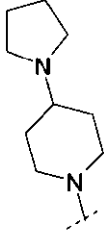
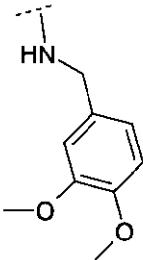
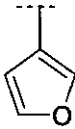
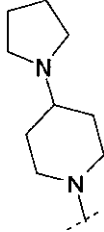
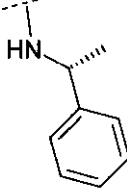
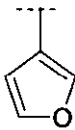
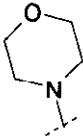
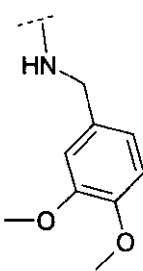
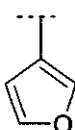
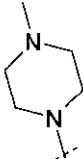
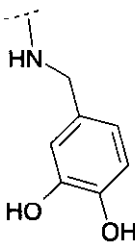
【化 6 7】



10

(式中、 R^3 は C_n -シクロアルキルであり、かつ指数 n と、置換基 L 、 R^2 及び Z は、以下の表に定義される)

【化 6 8】

Cpd.#	R ²	n	L	Z
4003		6		
4004		6		
4005		6		
4006		6		
4029		6		

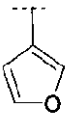
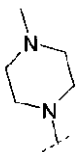
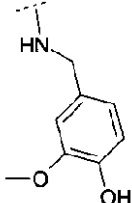
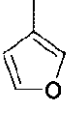
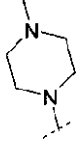
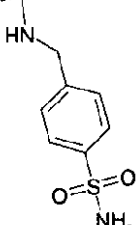
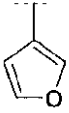
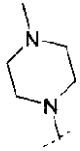
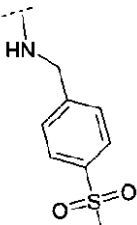
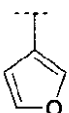
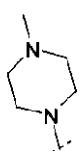
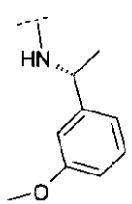
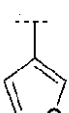
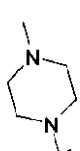
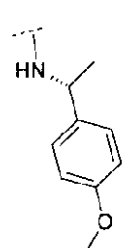
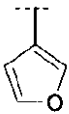
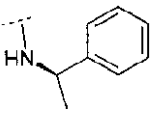
10

20

30

40

【化 6 9】

Cpd.#	R ²	n	L	Z
4030		6		
4032		6		
4041		6		
4042		6		
4043		6		
4058		6		

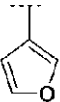
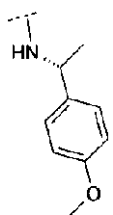
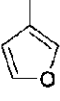
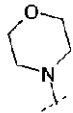
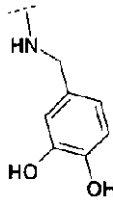
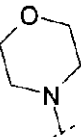
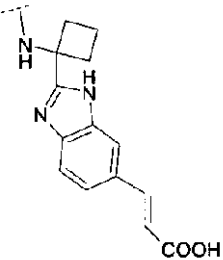
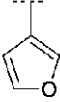
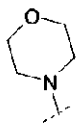
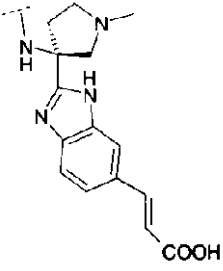
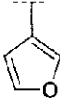
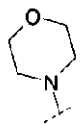
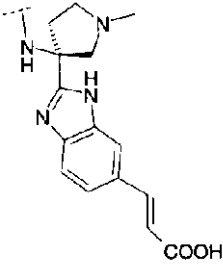
10

20

30

40

【化 7 0】

Cpd.#	R ²	n	L	Z
4059		6		
4062		6		
4067		6		
4068		5		
4069		6		

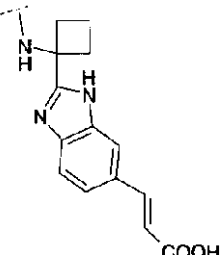
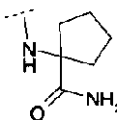
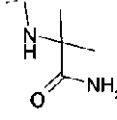
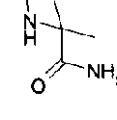
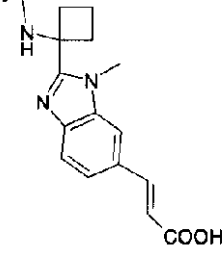
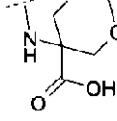
10

20

30

40

【化 7 1】

Cpd.#	R ²	n	L	Z
4070		5		
4072		6		
4077		6		
4081		6		
4082		6		
4083		6		

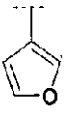
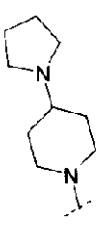
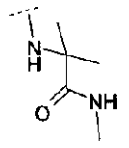
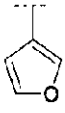
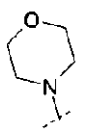
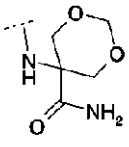
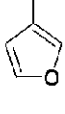
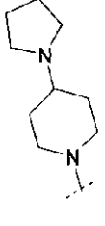
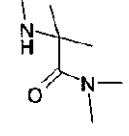
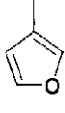
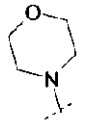
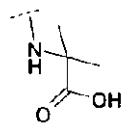
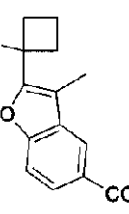
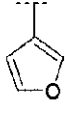
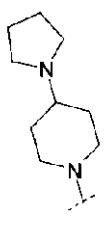
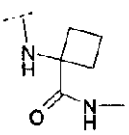
10

20

30

40

【化 7 2】

Cpd.#	R ²	n	L	Z
4084		6		
4085		6		
4086		6		
4087		6		
4088		6		
4089		6		

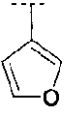
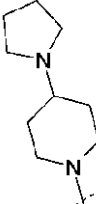
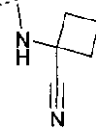
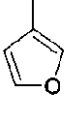
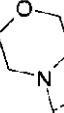
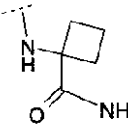
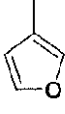
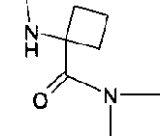
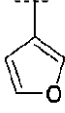
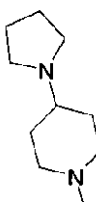
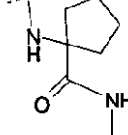
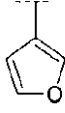
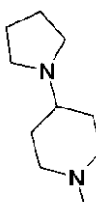
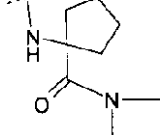
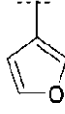
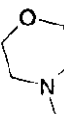
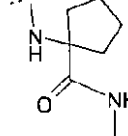
10

20

30

40

【化 7 3】

Cpd.#	R ²	n	L	Z
4090		6		
4092		6		
4093		6		
4094		6		
4095		6		
4096		6		

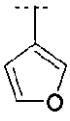
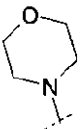
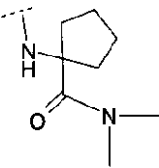
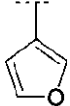
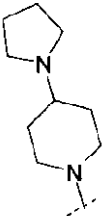
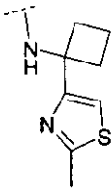
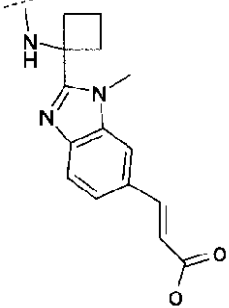
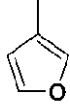
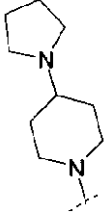
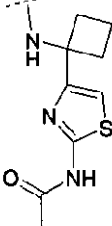
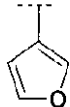
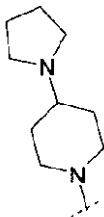
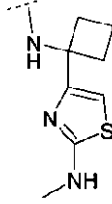
10

20

30

40

【化 7 4】

Cpd.#	R ²	n	L	Z
4097		6		
4099		6		
4100		6		
4102		6		
4103		6		

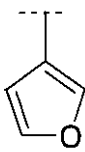
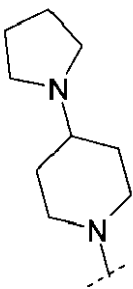
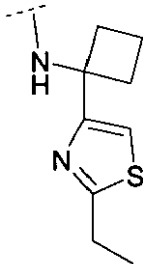
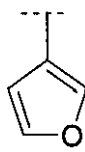
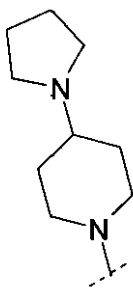
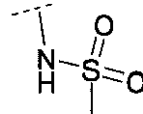
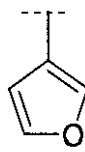
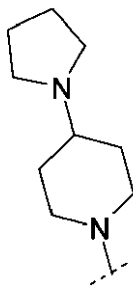
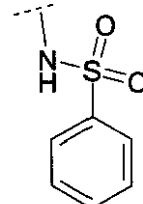
10

20

30

40

【化 7 5】

Cpd.#	R ²	n	L	Z
4107		6		
4109		6		
4110		6		

10

20

30

40

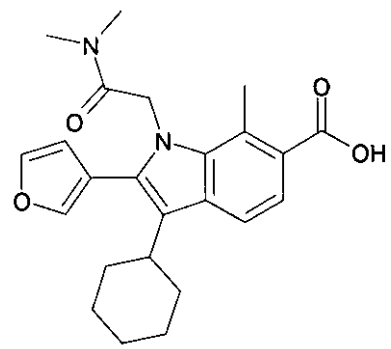
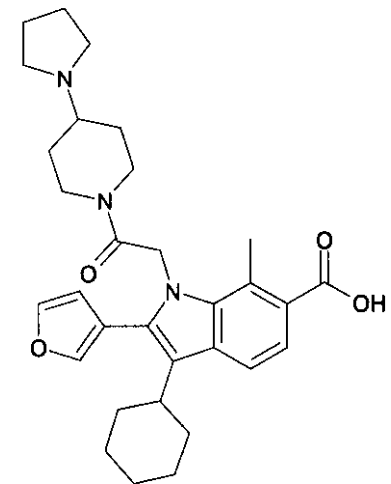
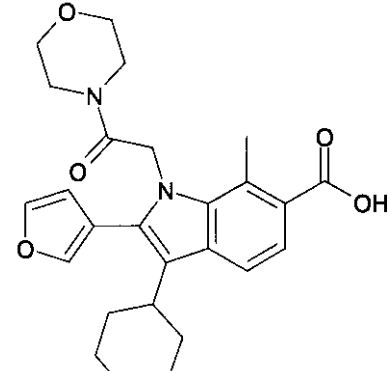
【請求項 5 5】

下記式の 1 つから選択される化合物。

10

Cpd.#	Formula
6002	

【化 7 7】

7001		10
7004		20
7005		30

【請求項 5 6】

請求項 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の、HCVポリメラーゼのインヒビターとしての使用。

【請求項 5 7】

請求項 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の、HCVによってコードされる酵素NS5BのRNA依存性RNAポリメラーゼ活性のインヒビターとしての使用。

【請求項 5 8】

請求項 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の、HCV複製のインヒビターとしての使用。

【請求項 5 9】

哺乳類のHCV感染症の治療又は予防方法であって、哺乳類に、有効量の請求項 1 ～ 5 5

50

のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を投与することを
含む方法。

【請求項 6 0】

哺乳類のHCV感染症の治療又は予防方法であって、哺乳類に、有効量の請求項 1～5 5
のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を、別の抗ウイル
ス薬と組み合わせて投与することを含む方法。

【請求項 6 1】

HCV感染症の治療又は予防用医薬組成物であって、有効量の請求項 1～5 5 のいずれか
1 項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる担体
とを含んでなる組成物。

10

【請求項 6 2】

さらに、治療的に有効量の 1 種以上の抗ウィルス薬を含んでなる請求項 6 1 に記載の組
成物。

【請求項 6 3】

前記抗ウィルス薬が、リバビリン及びアマンタジンから選択される、請求項 6 2 に記載
の組成物。

【請求項 6 4】

前記抗ウィルス薬が他の抗-HCV薬である、請求項 6 2 に記載の組成物。

【請求項 6 5】

前記他の抗-HCV薬が、 α -、 β -、 δ -、 γ -、及び ω -インターフェロンから選択される免
疫調節薬である、請求項 6 4 に記載の組成物。

20

【請求項 6 6】

前記抗-HCV薬が、HCVポリメラーゼの別のインヒビターである、請求項 6 4 に記載の組
成物。

【請求項 6 7】

前記他の抗-HCV薬が、HCV NS3プロテアーゼのインヒビターである、請求項 6 4 に記載
の組成物。

【請求項 6 8】

前記他の抗-HCV薬が、HCVライフサイクル内の別の標的のインヒビターである、請求項
6 4 に記載の組成物。

30

【請求項 6 9】

前記HCVライフサイクル内の別の標的のインヒビターが、HCVヘリカーゼ、HCV NS2/3プ
ロテアーゼ及びHCV IRESから選択される標的を阻害する薬剤である、請求項 6 8 に記載の
組成物。

【請求項 7 0】

請求項 1～5 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩
の、フラビウイルス科ウイルス感染症の治療及び／又は予防用薬物の製造のための使用。

【請求項 7 1】

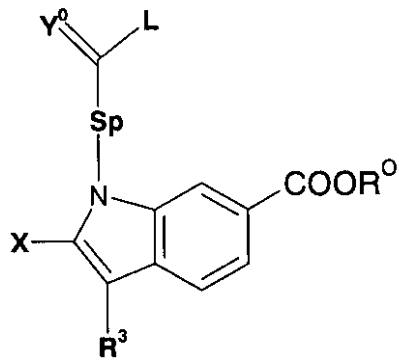
請求項 1～5 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩
の、HCV感染症の治療及び／又は予防用薬物の製造のための使用。

40

【請求項 7 2】

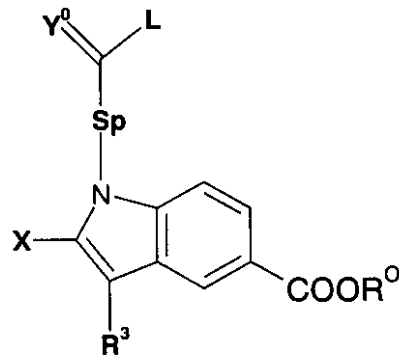
下記式2(v)及び2'(v)で表される中間化合物。

【化 7 8】



2(v)

10



2'(v)

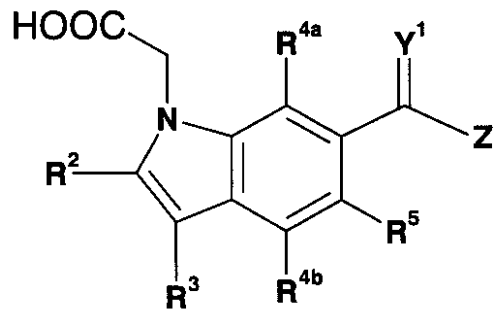
20

(式中、 Y^0 、 L 、 Sp 、 R^0 及び R^3 は、請求項 1 で定義したとおりであり；かつ
 X は、 Cl 、 Br 又は I である。)

【請求項 7 3】

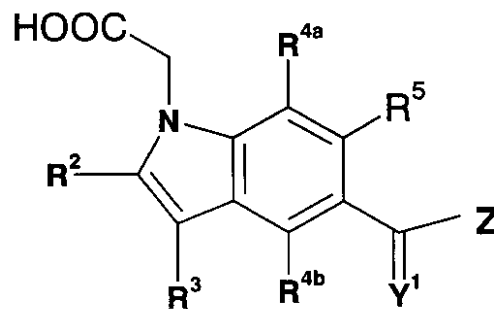
下記式で表される中間化合物。

【化 7 9】



30

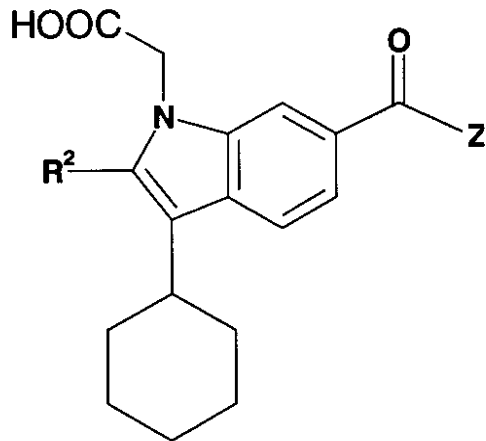
及び/又は



40

(式中、 Y^1 、 Z 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及び R^5 は、請求項 1 で定義したとおりであり；
 下記式：

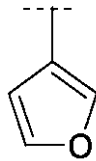
【化 8 0】



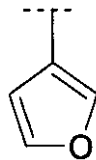
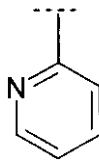
10

で表される化合物であって、

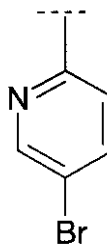
【化 8 1】

Cpd.**R²****Z****P1****-O-CH3**

20

P2**-OH****P3****-OH**

30

P4**-OH**

40

の化合物P1、P2、P3及びP4は含まない。)

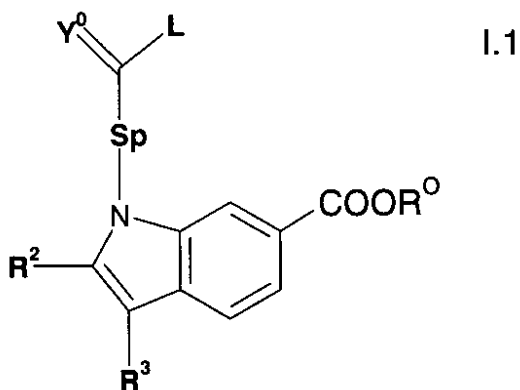
【請求項 7 4】

請求項 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造のための、請求項 7 2 又は 7 3 に記載の化合物の使用。

【請求項 7 5】

下記式I.1の化合物

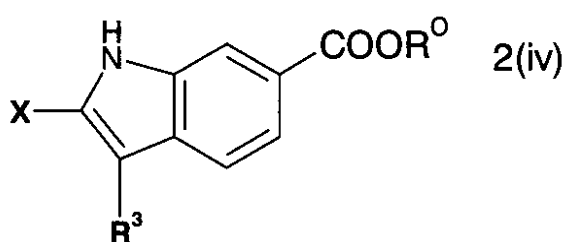
【化 8 2】



10

(式中、 Y^0 、 L 、 Sp 、 R^0 、 R^2 及び R^3 は、請求項1で定義したとおりである)の製造方法であって、
下記式2(iv)

【化 8 3】



20

(式中、 R^0 及び R^3 は前記定義どおりであり、かつ X は Cl 、 Br 又は I である)のインドール誘導体の反応を含み；以下の方法a)、b)、c)又はd)：

a) 1.) 式2(iv)のインドール誘導体を、

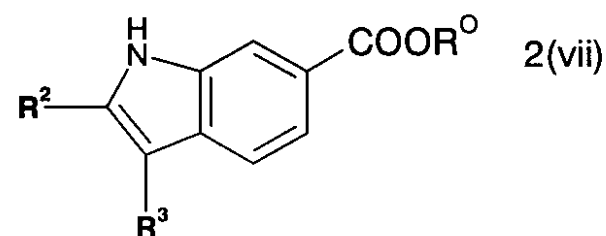
i) 式 $R^2-SnR'^3$ (R^2 は前記定義どおりであり、かつ R' は C_{1-8} -アルキル又はアリール基である)のスズ誘導体；又は

ii) ホウ酸誘導体 $R^2-B(OH)_2$ 及び $R^2-B(OR')_2$ (R^2 及び R' は前記定義どおりである)；

と、遷移金属触媒下でクロスカップリングさせて下記式2(vii)

30

【化 8 4】



(式中、 R^0 、 R^2 及び R^3 は前記定義どおりである)のインドール誘導体を得；

40

2.) この式2(vii)のインドール誘導体を強塩基の存在下、求電子試薬 $X-Sp-C(=Y^0)-L$ (X は Cl 、 Br 、 I 、メシラート、トリフラート、トシラート等の脱離基であり；かつ Sp 、 Y^0 及び L は前記定義どおりである)を用いるN-アルキル化によってさらに処理して式I.1の生成物を得る；或いは

b) 1.) アルキルリチウム試薬又はリチウム金属を用いる式2(iv)のインドール誘導体のハロゲン-金属交換；及び

2.) 前工程で得た反応生成物の、以下：

i) トリアルキルスズハライド；

ii) トリアルキルボレート；又は

iii) 塩化亜鉛；

50

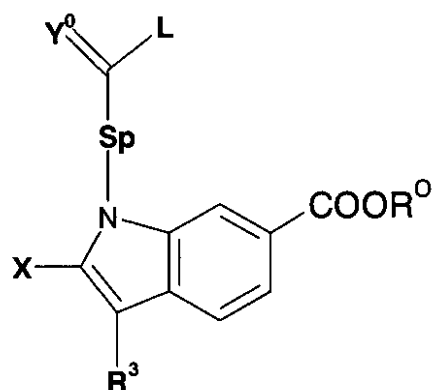
を用いる金属交換反応；及び

3.) 遷移金属触媒の存在下、前工程で得た反応生成物の R^2-X (R^2 は前記定義どおりであり、かつ X はF、Cl、Br、I又はトリフラートである) によるクロスカップリングによって前記定義どおりの式2(vii)のインドール誘導体を得；かつ

4.) この式2(vii)のインドール誘導体を強塩基の存在下、求電子試薬 $X-Sp-C(=Y^0)-L$ (X はCl、Br、I、メシラート、トリフラート、トシラート等の脱離基であり、かつ Sp 、 Y^0 及び L は前記定義どおりである) によるN-アルキル化でさらに処理して式I.1の生成物を得る；或いは

c) 1.) 強塩基の存在下、求電子試薬 $X-Sp-C(=Y^0)-L$ (X は例えばCl、Br、I、メシラート、トリフラート、トシラートのような脱離基であり；かつ Sp 、 Y^0 及び L は前記定義どおりである) による式2(iv)のインドール誘導体のN-アルキル化で下記式2(v)のインドール誘導体を得；

【化 8 5】



2.) 1.) この式2(v)の誘導体のアルキルリチウム試薬又はリチウム金属によるハロゲン-金属交換；及び

2.) 前工程の反応生成物の、以下：

i) トリアルキルスズハライド；

ii) アルキルボレート；又は

iii) 塩化亜鉛；

を用いる金属交換反応；及び

3.) 遷移金属触媒の存在下、前工程の反応生成物の R^2-X (R^2 は前記定義どおりであり、かつ X はF、Cl、Br、I又はトリフラートである) によるクロスカップリングで式I.1の生成物を得る；或いは

d) 1.) 強塩基の存在下、式2(iv)のインドール誘導体の求電子試薬 $X-Sp-C(=Y^0)-L$ (X は例えばCl、Br、I、メシラート、トリフラート、トシラートのような脱離基であり、かつ Sp 、 Y^0 及び L は前記定義どおりである) によるN-アルキル化で前記定義どおりの式2(v)のインドール誘導体を得；かつ

2.) この式2(v)のインドール誘導体の、

i) 式 $R^2-SnR'^3$ (R^2 は前記定義どおりであり、かつ R' は C_{1-8} -アルキル又はアリール基である) のスズ誘導体；又は

ii) ホウ酸誘導体 $R^2-B(OH)_2$ 及び $R^2-B(OR')_2$ (R^2 及び R' は前記定義どおりである) ；と、遷移金属触媒下でクロスカップリングさせて式I.1の生成物を得る；の1つに従う方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、RNA依存性RNAポリメラーゼ、特にフラビウイルス科内の当該ウイルスポリメラーゼ、さらに詳しくはHCVポリメラーゼのインヒビターに関する。

【背景技術】

【0002】

米国では、毎年約30,000のC型肝炎ウイルス(HCV)感染症の新しい症例が生じると推定される(Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74: 2046-2051)。HCVは宿主の免疫防御では容易に排除されず; HCVに感染した人の85%もが慢性感染となる。この持続性感染の多くは、肝硬変及び肝細胞癌を含む慢性的肝疾患という結果になる(Hoofnagle, J.H.; 1997; Hepatology 26: 15S-20S^{*})。世界中に推定1億7千万のHCV保因者がおり、現在HCV関連の末期肝疾患が肝移植の主要な原因である。米国だけで、毎年C型肝炎が8,000~10,000人の死亡原因である。有効な処置をしなければ、今後10~20年でこの数は3倍になると予想される。HCV感染を予防するワクチンはない。慢性的に感染した患者のインターフェロン又はインターフェロンとリバビリンによる長期的治療が現在承認されている唯一の療法であるが、50%未満の場合しか持続的反応を果たさない(Lindsay, K.L.; 1997; Hepatology 26: 71S-77S^{*}, 及びReichard, O.; Schwarcz, R.; Weiland, O.; 1997 Hepatology 26: 108S-111S^{*})。 10

【0003】

HCVはフラビウイルス科、ヘパシウイルス(hepacivirus)属(エンベロープに囲まれた小さい正鎖RNAウイルスの3属を含む)に属す(Rice, C.M.; 1996; "Flaviviridae: the viruses and their replication"; pp. 931-960 in Fields Virology; Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds.); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Pa. ^{*})。9.6kbゲノムのHCVは、5'及び3'非翻訳領域(NTR's)に隣接した長いオープンリーディングフレーム(ORF)から成る。HCV 5' NTRは341ヌクレオチド長であり、キャップ構造依存性翻訳開始のアイレス(internal ribosome entry site)として作用する(Lemon, S.H.; Honda, M.; 1997; Semin. Virol. 8: 274-288)。HCVポリタンパク質は翻訳と共に及び翻訳後に少なくとも10の個々のポリペプチドに切断される(Reed, K.E.; Rice, C.M.; 1999; Curr. Top. Microbiol. Immunol. 242: 55-84^{*})。構造タンパク質は、ポリタンパク質のN末端部内のシグナルペプチダーゼから生じる。2つのウイルスプロテアーゼは、下流切断を媒介し、HCV RNAレプリカーゼの成分として作用する非構造(NS)タンパク質を生成する。NS2-3プロテアーゼはNS2のC末端の半分とNS3のN末端の1/3にまたがり、NS2/3部位のシス切断を触媒する。NS3の同一部分も4個の下流部位で切断するNS3-4Aセリンプロテアーゼの触媒ドメインをコードする。NS3のC末端の2/3は、RNA-結合性、RNA-刺激型NTPアーゼ、及びRNA巻き戻し活性を有するHCVアイソレートのうちで高度に保存されている。同様にNS 4BとNS5Aホスホタンパク質もレプリカーゼの成分であるが、その特異的役割は知られていない。C末端ポリタンパク質切断産物、NS5Bは、RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)活性を有するHCVレプリカーゼの伸長サブユニットである(Behrens, S.E.; Tomei, L.; DeFrancesco, R.; 1996; EMBO J. 15: 12-22^{*}; 及びLohmann, V.; Korner, F.; Herian, U.; Bartenschlager, R.; 1997; J. Virol. 71: 8416-8428^{*})。最近チンパンジーモデルでNS5B活性を破壊する突然変異がRNAの感染力を撤廃することが実証された(Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74: 2046-2051^{*})。 20 30

【0004】

新規かつ特異的な抗-HCV治療の開発は高いプライオリティーであり、複製に必須のウイルス特異的機能は薬物開発で最も魅力的な標的である。哺乳類におけるRNA依存性RNAポリメラーゼの非存在と、この酵素がウイルス複製に必須なようであるという事実は、NS5Bポリメラーゼが抗-HCV療法の理想的標的であることを示唆している。WO 00/06529、WO 00/13708、WO 00/10573、WO 00/18231、WO 01/47883、WO 01/85172及びWO 02/04425は、HCVの治療のために提案したNS5Bのインヒビターについて報告している。 40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、本発明の目的は、HCVポリメラーゼに対して良い乃至は非常に良い阻害活性を有する一連の新規化合物を提供することである。

当業者には、以下の説明及び実施例からこの発明のさらなる目的が現れる。

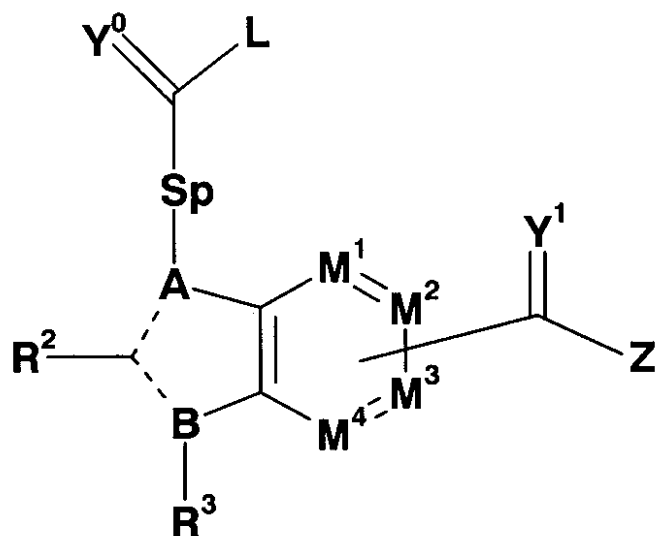
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の第1局面では、下記一般式Iで表される化合物の異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは互変異性体、又はその塩が提供される。

【0007】

【化1】



(I)

【0008】

式中：

A又はBのどちらかはNであり、かつB又はAの他方はCであり（2つのC-原子間の-----は二重結合を表し、かつC-原子とN-原子との間の-----は単結合を表す）、

基-C(=Y¹)-Zは、M²又はM³のどちらかと共有結合しており、

M¹はCR^{4a}であり、

M²又はM³は、-C(=Y¹)-Zに結合していない場合、CR⁵であり、

M⁴はCR^{4b}であり、

M¹、M²、M³及びM⁴から選択される1又は2個の基は、-C(=Y¹)-Zが結合している基M²又はM³がC-原子である場合Nでもよく、

Spは、-(CR⁵¹R⁵²)_{k1}-から選択されるスペーサー基であり（ここで、k1は1、2又は3であり；

R⁵¹、R⁵²は独立にH、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₇)シクロアルキル又は(C₁₋₃)アルキル-(C₃₋₇)シクロアルキルであり、或いは

R⁵¹とR⁵²が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と3、4、5、6若しくは7-員飽和又は5、6若しくは7-員不飽和環系を形成し、該5、6若しくは7-員飽和又は不飽和環系は、N、O又はSから選択される1～3個のヘテロ原子を任意に含んでよく；

前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル又は環系は、任意にハロゲン、ヒドロキシ、(C₁₋₆)アルコキシ、シアノ、アミノ、-NH(C₁₋₄-アルキル)及び／又は-N(C₁₋₄-アルキル)₂で置換されていてもよい）；

Y⁰はO、S、NR¹¹又はCR¹²R¹³であり（ここで、

R¹¹、R¹²、R¹³はそれぞれ独立にR⁰と定義され；

R¹³はCOOR⁰又はSO₂R^Cでもよく（R^C及び各R⁰は任意にR¹⁵⁰で置換されていてもよい）；

或いはR¹²とR¹³が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と3、4、5、6若しくは7-員飽和又は5、6若しくは7-員不飽和環系を形成し、該5、6若しくは7-員飽和又は不飽和環系が、N、O又はSから選択される1～3個のヘテロ原子を含んでよく； 前記環系は任意にR¹⁵⁰で置換されていてもよい）；

LはC₁₋₆アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、C₁₋₆アルキル-(C₃₋₆)シクロアルキル、(C₂₋

6) アルケニル、アリール、(C₁₋₆アルキル)アリール、Het、(C₁₋₆)アルキル-Hetであり、すべて任意にR⁶⁰で置換されていてもよく；

或いはY⁰とLが共有結合して5、6、7若しくは8-員単環式又は8、9、10若しくは11-員二環式基を形成し（任意に不飽和又は芳香族でよく、かつ任意に、N、O及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含んでよく、該単環式若しくは二環式基は任意にR⁶⁰で置換されていてもよい）；

或いはY⁰がCR¹²R¹³の場合、LがHでもよく；

或いはY⁰がOの場合、LがOR^Cでもよく（R^Cは任意にR⁶⁰で置換されていてもよい）；

或いはY⁰がO、S又はNR¹¹の場合、LはN(R^{N2})R^{N1}、NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}、NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C、NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}、NR^{N2}-SO₂-R^C、NR^{N2}-CO-R^C、NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}又はN(R^{N1})OR^Oでもよく；

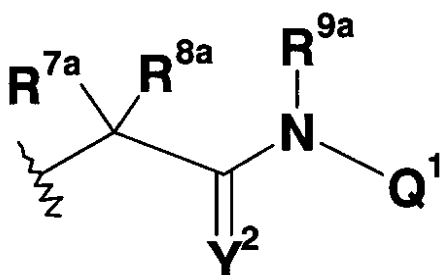
前記R^{N1}（R^{N1}、R^{N2}及び／又はR^Nで形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）、及びR^CとR^Oは任意にR⁶⁰で置換されていてもよく；

或いはY⁰がO又はSの場合、LはOR^{6a}又はN(R^{5a})R^{6a}でもよく（ここで、R^{5a}はR^{N2}と定義され、かつ

R^{6a}が下記式：

【0009】

【化2】

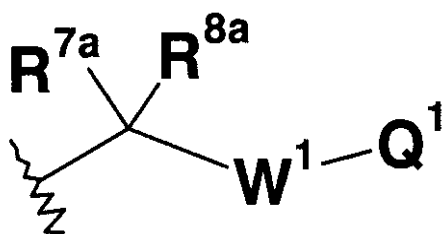


【0010】

又はR^{6a}が下記式：

【0011】

【化3】



【0012】

（式中、R^{7a}及びR^{8a}はそれぞれ独立にR^O、COOR^O又はCON(R^{N2})R^{N1}と定義され（前記R^Oは任意にR⁶⁰で置換されていてもよい）；或いは

R^{7a}とR^{8a}が一緒に共有結合して(C₃₋₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつLがN(R^{5a})R^{6a}の場合、R^{7a}又はR^{8a}のどちらかがR^{5a}と共有結合して窒素含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し（前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意にR¹⁵⁰で置換されていてもよい）であり；

かつ

W¹は、

a) 単結合；

b) -CH₂-；

c) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; 及び

d) $-\text{CH}=\text{CH}-$;

から選択され、b)、c) 及び d) の該アルキレン及びアルケニレン基は (C_{1-3}) アルキルで置換されていてもよく ;

Y^2 は O 又は S であり ;

R^{9a} が R^0 と定義され (前記 R^0 は任意に R^{60} で置換されていてもよい) ; 又は

R^{9a} が R^{7a} 若しくは R^{8a} のどちらかと共有結合して 5-若しくは 6-員ヘテロ環を形成し ;

Q^1 はアリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Het、 (C_{1-6}) アルキル-C ONH-アリール又は (C_{1-6}) アルキル-CONH-Het (すべて任意に R^{60} で置換されていてもよい) である) ;

10

Y^1 は O、S 又は NR^{14} (R^{14} は H 又は (C_{1-6}) アルキルである) であり ;

Z は、

a) OR^0 ;

b) SO_2R^C ;

c) $\text{N}(\text{R}^{N2})\text{R}^{N1}$;

d) $\text{NR}^{N3}-\text{N}(\text{R}^{N2})\text{R}^{N1}$;

e) $\text{NR}^{N3}-\text{NR}^{N2}-\text{CO}-\text{R}^C$;

f) $\text{NR}^{N4}-\text{NR}^{N3}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{N2})\text{R}^{N1}$;

g) $\text{NR}^{N2}-\text{SO}_2-\text{R}^C$ 若しくは

h) $\text{NR}^{N3}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{N2})\text{R}^{N1}$;

20

i) $\text{NR}^{N2}-\text{CO}-\text{R}^C$;

j) COOR^0 ;

k) $\text{N}(\text{R}^{N1})\text{OR}^0$;

と定義され (R^0 及び R^C は任意に R^{60} で置換されていてもよく ; かつ

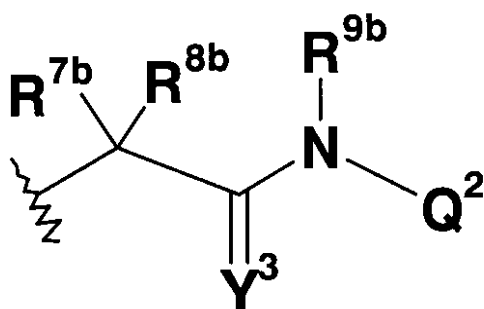
前記 R^{N1} (R^{N1} 、 R^{N2} 及び / 又は R^N で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む) は任意に R^{60} で置換されていてもよい) ;

或いは Z が OR^{6b} 又は $\text{N}(\text{R}^{5b})\text{R}^{6b}$ であり (R^{5b} は R^{N2} と定義され、かつ R^{6b} は下記式 :

【 0 0 1 3 】

【 化 4 】

30



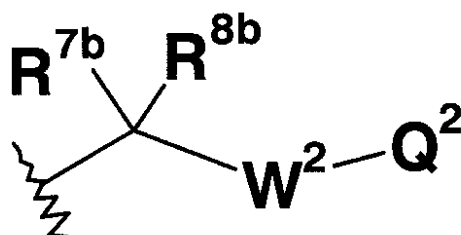
【 0 0 1 4 】

又は R^{6b} は下記式 :

40

【 0 0 1 5 】

【 化 5 】



【 0 0 1 6 】

50

(式中、 R^{7b} 、 R^{8b} 、 Y^3 、 R^{9b} 、 W^2 はそれぞれ R^{7a} 、 R^{8a} 、 Y^2 、 R^{9a} 、 W^1 と定義され；
かつ

Q^2 はアリール、Het、 (C_{1-6}) アルキル-アリール、 (C_{1-6}) アルキル-Het、 (C_{1-6}) アルキル-CONH-アリール又は (C_{1-6}) アルキル-CONH-Het（すべて任意に R^{60} で置換されていてもよい）であり、

或いは Q^2 は R^{160} であり、

或いは Q^2 は、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $S-C_{1-4}$ -アルキル、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル及び C_{2-4} -アルキニル（すべて任意に R^{160} で置換されていてもよい）から成る群より選択される）である）；かつ

R^2 は、ハロゲン又は R^{21} （ R^{21} はアリール又はHetであり、前記 R^{21} は任意に R^{150} で置換されていてもよい）から選択され；

R^3 は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{5-7}) シクロアルケニル、 (C_{6-10}) ビシクロアルキル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{6-10}) ビシクロアルキル、 (C_{6-10}) ビシクロアルケニル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{6-10}) ビシクロアルケニル、HCy又は (C_{1-3}) アルキル-HCyから選択され、ここで、HCyは、O、S及びNから選択される1～3個のヘテロ原子を有する飽和若しくは不飽和4～7-員ヘテロ環式基であり；

前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、HCy及びアルキル-HCyは、任意に、

a) ハロゲン；

b) (C_{1-6}) アルキル（任意に、

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

- OR^{31} 又は SR^{31} （ R^{31} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルである）；又は

- $N(R^{32})_2$ （各 R^{32} は、独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル若しくは (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり；又は両 R^{32} と一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している）；

で置換されていてもよい）；

c) OR^{33} 又は SR^{33} （ R^{33} はH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルである）；

d) $N(R^{35})_2$ （各 R^{35} は独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル若しくは (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり；又は両 R^{35} と一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している）；

から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 は、それぞれ独立にHであり、又は R^{150} と定義され；

R^{60} は、それぞれ以下：

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

- OPO_3H 、 NO_2 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキル又は $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ アルキル、 SO_3H から選択される置換基；及び

- 以下：

a) (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 C_{3-7} スピロシクロアルキル（任意にN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有しうる）、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-6}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル（すべて任意に R^{150} で置換されていてもよい）；

b) OR^0 ；

c) $OC(O)R^0$ ；

d) SR^0 、 SO_2R^C 、 $SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $SO_2N(R^{N2})C(O)R^C$ 、 $CONR^{N3}SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、若しくは $CONR^{N2}SO_2R^C$ ；

e) $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $N(R^{N2})COOR^C$ 、 $N(R^{N2})SO_2R^C$ 若しくは $N(R^{N1})R^0$ ；

f) $N(R^{N2})COR^C$ ；

10

20

30

40

50

- g) $N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}$;
 h) $N(R^{N3})COCOR^C$ 、 $N(R^{N3})COCOOR^O$ 若しくは $N(R^{N3})COCON(R^{N2})R^{N1}$;
 i) COR^O ;
 j) $COOR^O$;
 k) $CON(R^{N2})R^{N1}$;

l) アリール、Het、 $(C_{1-4}$ アルキル)アリール若しくは $(C_{1-4}$ アルキル)Het (すべて任意に R^{150} で置換されていてもよい) ;

(前記 R^{N1} 、 R^C 及び R^O はそれぞれ任意独立に、定義どおりの R^{150} で置換されていてもよい) ; から選択される1~3個の置換基 ;

から独立に選択される1~4個の置換基と定義され ;

R^{150} は、それぞれ以下 :

- ハロゲンから選択される1~3個の置換基 ;
- OPO_3H 、 NO_2 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキル又は $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$ アルキルから選択される置換基 ; 及び
- 以下 :

a) (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 C_{3-7} スピロシクロアルキル (任意にN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有しうる)、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、 (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキル (すべて任意に R^{160} で置換されていてもよい) ;

b) OR^O ;

c) $OC(O)R^O$;

d) SR^O 、 SO_2R^C 、 $SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $SO_2N(R^{N2})C(O)R^C$ 若しくは $CON(R^{N2})SO_2R^C$;

e) $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $N(R^{N2})COOR^C$ 、 $N(R^{N2})SO_2R^C$ 、若しくは $N(R^{N1})R^O$;

f) $N(R^{N2})COR^C$;

g) $N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}$;

h) $N(R^{N3})COCOR^C$ 、 $N(R^{N3})COCOOR^O$ 、 $N(R^{N3})COCON(R^{N2})OH$ 、 $N(R^{N3})COCON(R^{N2})OC_{1-4}$ -アルキル若しくは $N(R^{N3})COCON(R^{N2})R^{N1}$;

i) COR^O ;

j) $COOR^O$;

k) テトラゾール、トリアゾール、 $CONR^{N3}-SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、若しくは $CON(R^{N2})R^{N1}$;

(前記 R^{N1} 、 R^C 及び/又は R^O は任意に、定義どおりの R^{160} で置換されていてもよい) ; から選択される1~3個の置換基 ;

から独立に選択される1~4個の置換基と定義され ;

R^{160} はそれぞれ以下 :

- 1、2又は3個のフッ素置換基 ; 及び
- テトラゾール、トリアゾール、塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 $COOR^{161}$ 、 SO_3H 、 SR^{161} 、 SCF_3 、 SO_2R^{163} 、 OR^{161} 、 OCF_3 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 NR^{162} 、 SO_2R^C 、 $NR^{162}COR^{162}$ 、 $CON(R^{162})_2$ 、 $-NR^{161}-CO-COOR^{161}$ 、 $-NR^{161}-CO-CO(NR^{162})_2$ 、 $-CONR^{161}SO_2R^C$ 、 $CONR^{161}-SO_2N(R^{162})_2$ 又は $-SO_2-NR^{161}-COR^C$ (R^{161} 、 R^{163} 及び各 R^{162} は独立に (C_{1-4}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル又は (C_{1-3}) アルキル- (C_{3-7}) シクロアルキルであり ;

かつ R^{161} 及び各 R^{162} はそれぞれ独立にHでもよく ; 或いは両 R^{162} が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している) から選択される置換基 ;

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義され ;

R^O 、 R^C は、独立に (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-4}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、アリール、Het、 (C_{1-4}) アルキル-アリール及び (C_{1-4}) アルキル-Het と定義され ; かつ R^O はHでもよく ;

R^{N1} は、独立にH、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{1-4}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、アリール、Het、 (C_{1-4}) アルキル-アリール、 (C_{1-4}) アルキル-Het から選択され ; 或いは

10

20

30

40

50

R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N4} は、独立にH、 CH_3 、 (C_{2-6}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-4}) アルキル- (C_{3-6}) シクロアルキルであり；前記アルキル、シクロアルキル又はアルキルシクロアルキルは任意にヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、アミノ、 $-NH(C_{1-4}$ -アルキル)及び／又は $-N(C_{1-4}$ -アルキル)₂で置換されていてもよく；かつ前記 CH_3 は任意にハロゲン、カルボキシ若しくは C_{1-6} -アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；かつ

a) 基 $N(R^{N2})R^{N1}$ の場合、置換基 R^{N2} と R^{N1} が、或いは

b) 基 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ の場合、置換基 R^{N3} と R^{N1} 、又は R^{N2} と R^{N1} が、

一緒に共有結合して4-、5-、6-若しくは7-員飽和若しくは不飽和N-含有ヘテロ環又は8-、9-、10-若しくは11-員N-含有ヘテロ二環（それぞれさらにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有しうる）を形成していてもよく；

ここで、Hetは、O、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する4-、5-、6-若しくは7-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1～5個のヘテロ原子を有する8-、9-、10-若しくは11-員ヘテロ二環と定義される。

【0017】

この発明の範囲内には“検出可能標識”、“アフィニティータグ”又は“光反応基”が結合している前記式(I)の化合物が包含される。

この発明の化合物は、一般的にHCVポリメラーゼに対して良い乃至は非常に良い阻害活性を示す。特に、この発明の化合物は、HCVのRNA依存性RNAポリメラーゼ、具体的にはHCVによってコードされる酵素NS5BによるRNA合成を阻害する。この発明で提供する化合物のさらなる利点は、他のポリメラーゼに対して活性が低い乃至は非常に低い或いはほとんど有意な活性がないことである。

本発明の第2局面では、この発明の式Iの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の、HCVポリメラーゼインヒビターとしての使用が提供される。

本発明の第3局面では、この発明の式Iの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の、HCVによってコードされる酵素NS5BのRNA依存性RNAポリメラーゼ活性のインヒビターとしての使用が提供される。

本発明の第4局面では、この発明の式Iの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の、HCV複製のインヒビターとしての使用が提供される。

本発明の第5局面では、哺乳類のHCV感染症の治療又は予防方法であって、哺乳類に有効量のこの発明の式Iの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法が提供される。

本発明の第6局面では、哺乳類のHCV感染症の治療又は予防方法であって、哺乳類に有効量のこの発明の式Iの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を別の抗ウイルス薬と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

本発明の第7局面では、HCV感染症の治療又は予防用医薬組成物であって、有効量のこの発明の式Iの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる担体とを含んでなる医薬組成物が提供される。

【0018】

特定の実施形態によれば、この発明は、治療的に有効量の1種以上の抗ウイルス薬を含む。抗ウイルス薬の例としてリバビリン及びアマンタジンが挙げられる。

さらに特定の実施形態によれば、この発明の医薬組成物は、抗ウイルス薬として他の抗-HCV薬を含む。

さらに特定の実施形態によれば、この発明の医薬組成物は、他の抗-HCV薬として追加の免疫調節薬を含む。追加の免疫調節薬の例として、限定するものではないが、 α -、 β -、 δ -、 γ -、 τ -及び ω -インターフェロンが挙げられる。

さらに別の特定の実施形態によれば、この発明の医薬組成物は、他の抗-HCV薬としてHCVポリメラーゼの別のインヒビターを含む。

さらに別の特定の実施形態によれば、この発明の医薬組成物は、他の抗-HCV薬としてHCV NS3プロテアーゼのインヒビターを含む。

なおさらに別の特定の実施形態によれば、この発明の医薬組成物は、他の抗-HCV薬としてHCVライフサイクル内に他の標的のインヒビターを含む。このような他の標的の例はHCVヘリカーゼ、HCV NS2/3プロテアーゼ又はHCV IRESである。

本発明の第8局面では、この発明の式Iの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の、フラビウイルス科ウイルス感染症、特にHCV感染症の治療及び／又は予防用薬物の製造のための使用が提供される。

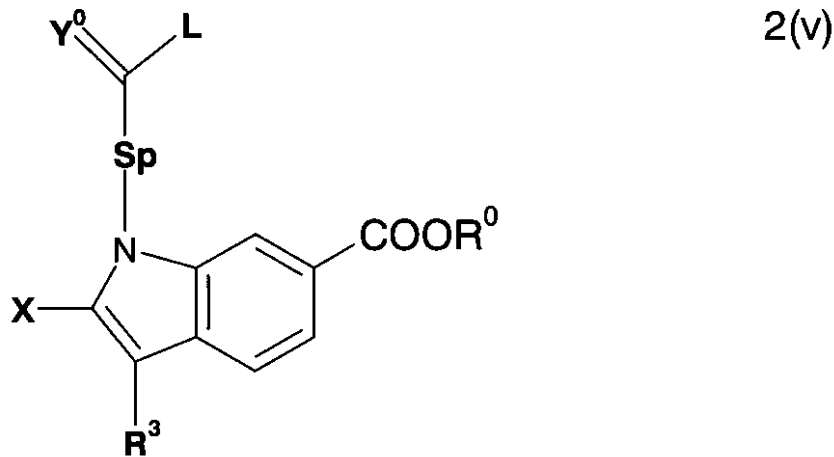
【0019】

本発明の第9局面では、下記式2(V)及び2'(V)で表される中間化合物が提供される。

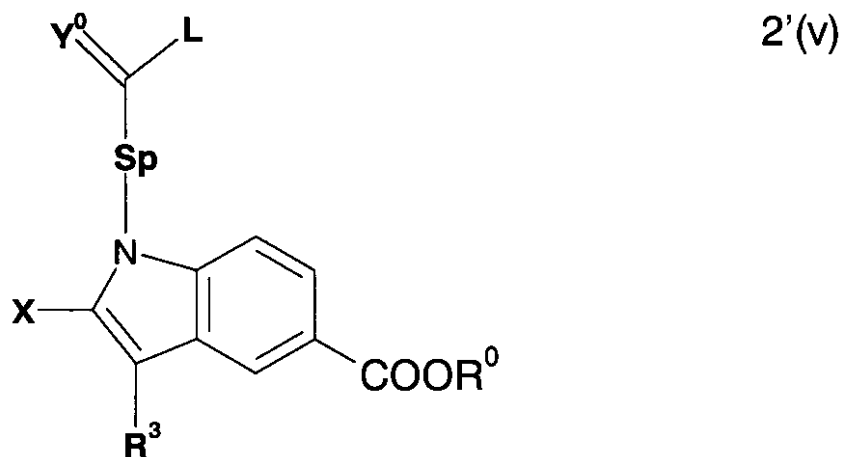
【0020】

【化6】

10



20



30

【0021】

(式中、Y⁰、L、Sp、R⁰及びR³は前記定義どおりであり；かつXはCl、Br又はIである。)

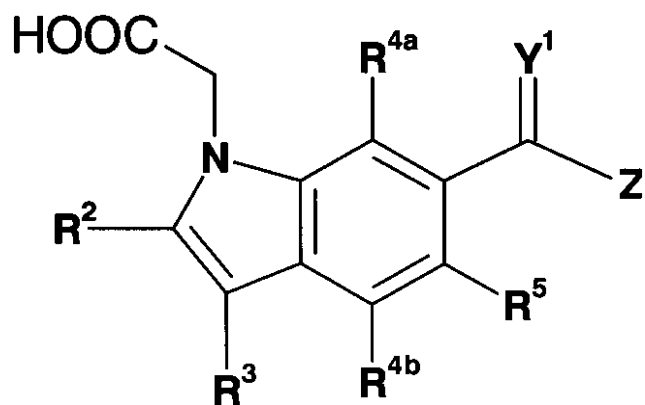
【0022】

40

さらにこの発明の第10局面では、下記式

【0023】

【化 7】



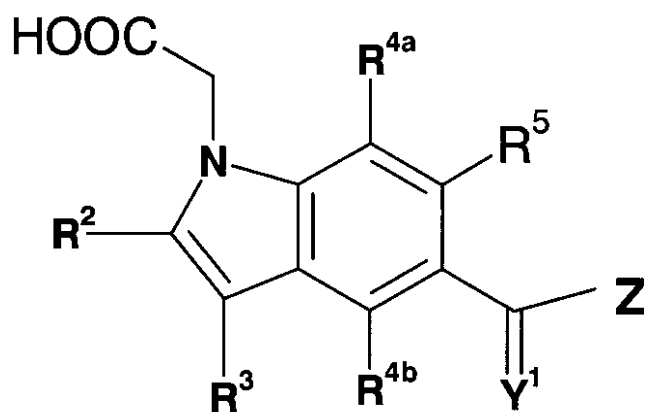
10

【 0 0 2 4】

及び／又は下記式

【 0 0 2 5】

【化 8】



20

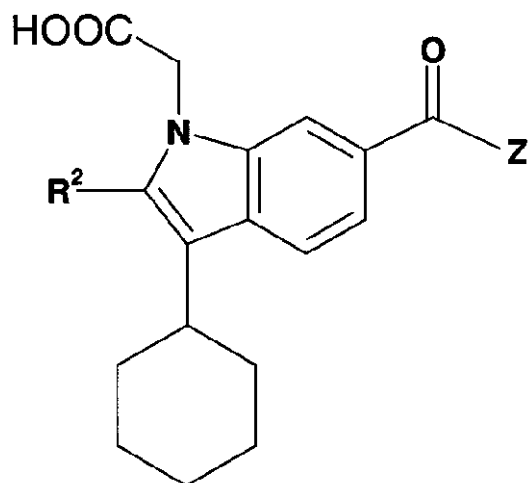
【 0 0 2 6】

30

（式中、 Y^1 、 Z 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及び R^5 は前記定義どおりである）で表されるが、下記式の化合物P1、P2、P3及びP4は含まない中間化合物が提供される。

【 0 0 2 7】

【化 9】



10

式中

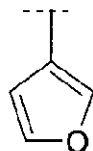
20

Cpd.

 R^2

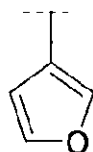
Z

P1

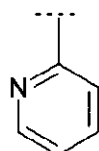
 $-O-CH_3$

30

P2

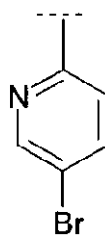
 $-OH$

P3

 $-OH$

40

P4

 $-OH$

【0028】

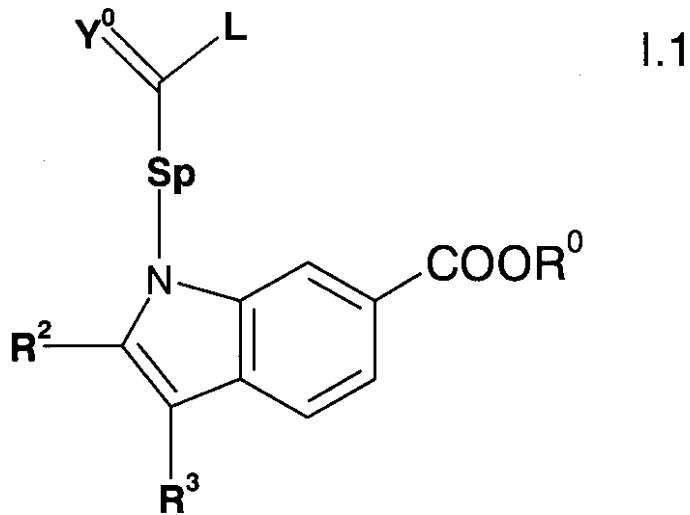
本発明の第11局面では、この発明の化合物の製造のための上記定義どおりの中間化合物の使用が提供される。

50

この発明の第12局面は、下記式I.1の化合物

【0029】

【化10】



10

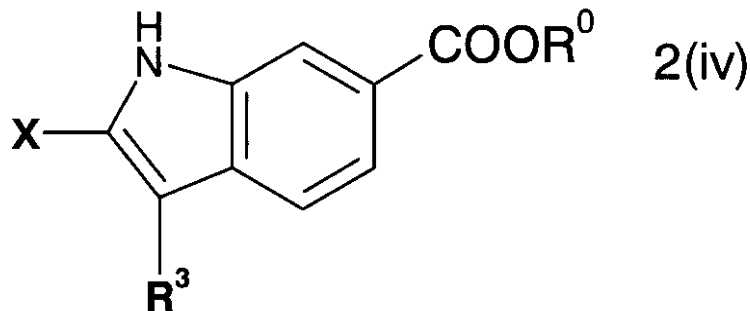
【0030】

(式中、 Y^0 、 L 、 Sp 、 R^0 、 R^2 及び R^3 は前記定義どおりである)の製造方法であって、
下記式2(iv)

20

【0031】

【化11】



30

【0032】

(式中、 R^0 及び R^3 は前記定義どおりであり、かつ X は Cl 、 Br 又は I である)のインドール誘導体の反応を含み；以下の方法a)、b)、c)又はd)：

a) 1.) 式2(iv)のインドール誘導体を、限定するものではないが、

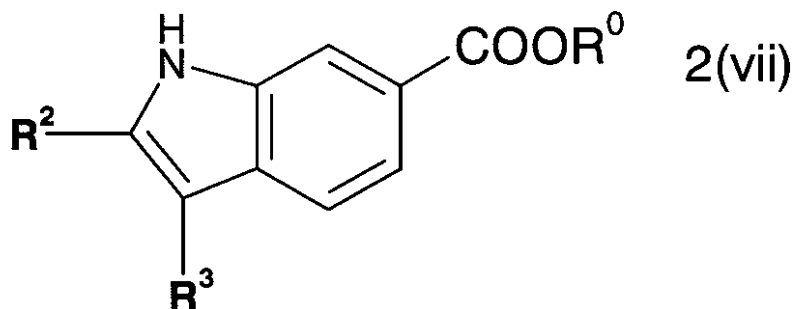
i) 式 $R^2-SnR'^3$ (R^2 は前記定義どおりであり、かつ R' は C_{1-8} -アルキル又はアリール基である)のスズ誘導体；又は

ii) $R^2-B(OH)_2$ 及び $R^2-B(OR')_2$ (R^2 及び R' は前記定義どおりである)のホウ酸誘導体のような有機金属種と、遷移金属触媒下でクロスカップリングさせて下記式2(vii)

40

【0033】

【化 1 2】



10

【0034】

(式中、 R^0 、 R^2 及び R^3 は前記定義どおりである)のインドール誘導体を得；

2.)この式2(vii)のインドール誘導体をさらに強塩基の存在下、求電子試薬 $X-Sp-C(=Y^0)-L$ (X は例えばCl、Br、I、メシラート、トリフラート、トシラートのような脱離基であり、かつ Sp 、 Y^0 及び L は前記定義どおりである)を用いるN-アルキル化によって処理して式I.1の生成物を得る；或いは

b) 1.)アルキルリチウム試薬又はリチウム金属による式2(iv)のインドール誘導体のハロゲン-金属交換；及び

2.)前工程で得た反応生成物の、以下：

- i) トリアルキルスズハライド；
- ii) トリアルキルボレート；又は
- iii) 塩化亜鉛；

20

を用いる金属交換反応；及び

3.)遷移金属触媒の存在下、前工程で得た反応生成物の R^2-X (R^2 は前記定義どおりであり、かつ X はF、Cl、Br、I又はトリフラートである)によるクロスカップリングによって前記定義どおりの式2(vii)のインドール誘導体を得；かつ

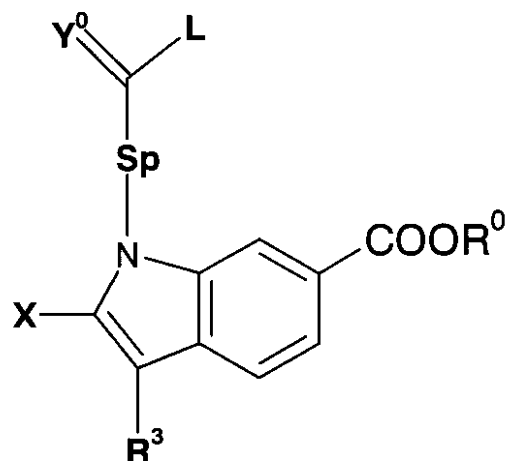
4.)この式2(vii)のインドール誘導体を強塩基の存在下、求電子試薬 $X-Sp-C(=Y^0)-L$ (X は例えばCl、Br、I、メシラート、トリフラート、トシラートのよな脱離基であり、かつ Sp 、 Y^0 及び L は前記定義どおりである)によるN-アルキル化でさらに処理して式I.1の生成物を得る；或いは

30

c) 1.)強塩基の存在下、求電子試薬 $X-Sp-C(=Y^0)-L$ (X は例えばCl、Br、I、メシラート、トリフラート、トシラートのような脱離基であり、かつ Sp 、 Y^0 及び L は前記定義どおりである)による式2(iv)のインドール誘導体のN-アルキル化で下記式2(v)のインドール誘導体を得；

【0035】

【化 1 3】



2(v)

10

【0036】

2.) 1.) この式2(v)の誘導体のアルキルリチウム試薬又はリチウム金属によるハロゲン-金属交換；及び

2.) 前工程の反応生成物の、以下：

i) トリアルキルスズハライド；

ii) アルキルボレート；又は

iii) 塩化亜鉛；

20

を用いる金属交換反応；及び

3.) 遷移金属触媒の存在下、前工程の反応生成物の R^2-X (R^2 は前記定義どおりであり、かつXはF、Cl、Br、I又はトリフレートである) によるクロスカップリングで式I.1の生成物を得る；或いは

d) 1.) 強塩基の存在下、式2(iv)のインドール誘導体の求電子試薬 $X-Sp-C(=Y^0)-L$ (Xは例えばCl、Br、I、メシラート、トリフレート、トシラートのような脱離基であり、かつSp、 Y^0 及びLは前記定義どおりである) によるN-アルキル化で前記定義どおりの式2(v)のインドール誘導体を得；かつ

30

2.) この式2(v)のインドール誘導体の、限定するものではないが、

i) 式 $R^2-SnR'_3$ (R^2 は前記定義どおりであり、かつ R' は C_{1-8} -アルキル又はアリール基である) のスズ誘導体；又は

ii) $R^2-B(OH)_2$ 及び $R^2-B(OR')_2$ (R^2 及び R' は前記定義どおりである) のホウ酸誘導体のような有機金属種と、遷移金属触媒下でクロスカップリングさせて式I.1の生成物を得る；

の1つの方法による。

【発明を実施するための形態】

【0037】

定義：

40

別に言及しない限り、以下の定義を適用する。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語(C_{1-n})アルキル又は C_{1-n} -アルキル (nは整数である) は、1~n個の炭素原子を含有する非環式直鎖若しくは分岐鎖アルキル基を意味することを意図する。このような基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(i-プロピル)、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル(tert.-ブチル)、n-ペンチル等が挙げられる。以下、用語Meはメチル基を表す。

アルキル基がハロゲンで置換されている場合、それは好ましくはフッ素で一、二-又は三置換され、或いは塩素又は臭素で一置換される。フッ素で三置換された好ましいアルキル基は末端 CF_3 基を有する。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語(C_{2-n})アルケニル (nは整数である) は

50

、2～n個の炭素原子を含有し、その少なくとも2個が相互に二重結合で結合している不飽和の非環式直鎖若しくは分岐鎖基を意味することを意図する。このような基の例は、エチニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル等である。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語(C_{2-n})アルキニル(nは整数である)は、2～n個の炭素原子を含有し、その少なくとも2個が相互に三重結合で結合している不飽和の非環式直鎖基を意味すること意図する。このような基の例は、1-プロピニル、2-プロピニル等である。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語(C_{3-n})シクロアルキル(nは整数である)は、3～n個の炭素原子を含有するシクロアルキル基を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが挙げられる。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語(C_{5-n})シクロアルケニルは、5～n個の炭素原子を含有する不飽和の環式基を意味する。例はシクロペンテニル及びシクロヘキセニルである。

本明細書では、単独又は別の基と結合した(C_{1-n})アルキル-(C_{3-m})シクロアルキルは、3～m個のC-原子を含有するシクロアルキル基が共有結合している1～n個のC-原子を有する分岐若しくは直鎖アルキル基を意味する。好ましくは、アルキル基は直鎖であり、かつそのC-原子にシクロアルキル基が結合している。 (C_{1-3}) アルキル-(C_{3-6})シクロアルキルの例として、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロプロピルプロピル、3-シクロブチルプロピル、3-シクロペンチルプロピル、3-シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。

本明細書では、用語アルキル-アリール、アルキル-HCy、アルキル-Hetアリール、アルキル-Het等は、それぞれアリール、HCy、Hetアリール、Het基が結合しているアルキル基を意味する。 (C_{1-3}) アルキル-アリールの例は、ベンジル(フェニルメチル)、フェニルエチル及びフェニルプロピルである。

本明細書では、用語“カルボキシ保護基”(CPG)は、合成変換の間に使用でき、かつGreene, “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, New York (1981) and “The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology”, Vol. 3, Academic Press, New York (1981) (この開示は参照によって本明細書に取り込まれる)に列挙されている保護基を定義する。

A-カルボキシ基は、通常切断してカルボン酸を与えうるエステルとして保護される。使用可能な保護基として、1)メチル、トリメチルシリルエチル及びt-ブチルのようなアルキルエステル、2)ベンジル及び置換ベンジルのようなアラルキルエステル、又は3)トリクロロエチル及びフェナシルエステルのような、温和な塩基処理又は温和な還元手段で切断しうるエステルが挙げられる。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“アリール”は、6-又は10-員アリール、すなわち6又は10個の炭素原子を含有する芳香族基、例えばフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルを意味する。最も好ましいアリールの意味はフェニルである。

本明細書では、用語ヘテロ原子はO、S又はNを意味する。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“ヘテロ環”は、窒素、酸素及びイオウから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4-、5-、6-、又は7-員飽和又は不飽和(芳香族を含む)ヘテロ環から水素を除去して誘導される一価基を意味する。このようなヘテロ環として、限定するものではないが、アゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チアゾリジン、ピロール、チオフェン、ヒダントイン、ジアゼピン、1H-イミダゾール、イソキサゾール、チアゾール、テトラゾール、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン、1,4-ジオキササン、4-モルフォリン、4-チオモルフォリン、ピリジン、ピリジン-N-オキシド若しくはピリミジン、又は以下のヘテロ環が挙げられる。

【0038】

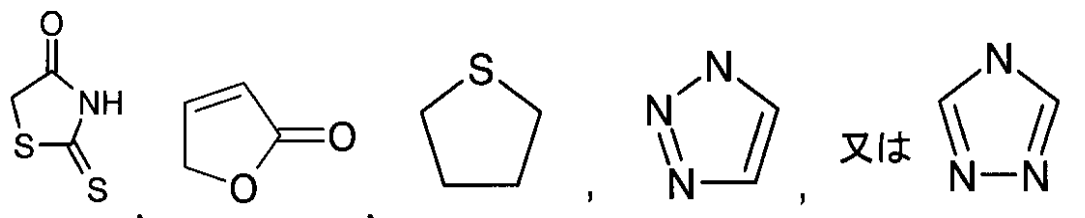
10

20

30

40

【化 1 4】

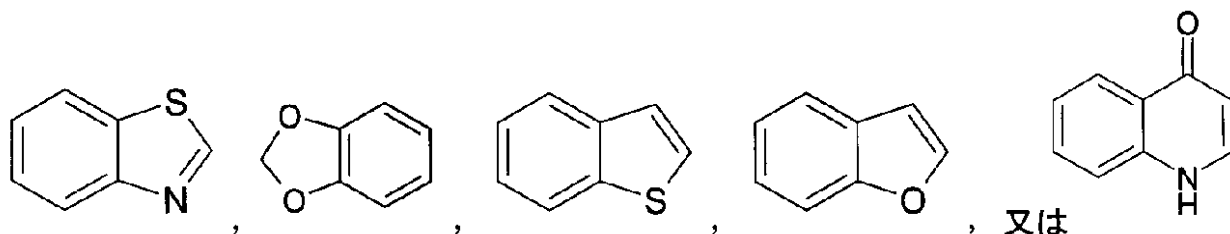


【0039】

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“9-若しくは10-員ヘテロ二環”又は“ヘテロ二環”は、1個以上の他の環、ヘテロ環でもいずれの他の環でもに縮合している上記定義どおりのヘテロ環を意味する。このようなヘテロ二環の例として、限定するものではないが、インドール、ベンゾイミダゾール、チアゾロ[4,5-b]-ピリジン、キノリン、若しくはクマリン、又は以下の基が挙げられる。

【0040】

【化 1 5】



【0041】

本明細書では、用語“Het”は、別に特定しない限り、飽和、不飽和若しくは芳香族でよい、O、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する4-、5-、6-若しくは7-員ヘテロ環、又は飽和、不飽和若しくは芳香族でよい、可能な場合1～5個のヘテロ原子を有する8-、9-、10-若しくは11-員ヘテロ二環を定義する。

本明細書では、用語“HCy”は、別に特定しない限り、O、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する飽和若しくは不飽和4-、5-、6-若しくは7-員単環式ヘテロ環を定義する。

本明細書では、用語“Hetアリール”は、別に特定しない限り、O、N及びSから選択される1若しくは2個のヘテロ原子を有する芳香族5-若しくは6-員単環式ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環を定義する。

本明細書では、用語“ハロ”はハロゲン原子を意味し、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。

本明細書では、用語“OH”はヒドロキシル基を表す。ヒドロキシル基が官能基等価物で置換されうことは当業者に周知である。この発明で考えられるこのような官能基等価物の例として、限定するものではないが、エーテル、スルフヒドリル、及び一級、二級又は三級アミンが挙げられる。

本明細書では、用語“SH”はスルフヒドリル基を表す。“SH”又は“SR”基が存在しようと、SOR、SO₂R、又はSO₃Rのような他のいずれかの妥当な酸化状態で置換されていてもよいことは本発明の範囲内であることを意図している。

C₁₋₆アルキル-アリール、又はC₁₋₆アルキル-Hetのような1個以上の成分を有する基に関連して適用するときの用語“置換される”は、このような置換が両成分に当てはまる、すなわちアルキルとアリール又はHet成分が、その定義した置換基で置換されうことを意図している。

本明細書では、用語“COOH”はカルボン酸基を表す。カルボン酸基が官能基等価物で置換されうことは当業者に周知である。この発明で考えられるこのような官能基等価物の

10

20

30

40

50

例として、限定するものではないが、エステル、アミド、イミド、ホウ素酸、テトラゾール、トリアゾール、N-アシルスルホニルジアミド($\text{RCONHSO}_2\text{NR}_2$)、及びN-アシルスルホンアミド($\text{RCONHSO}_2\text{R}$)が挙げられる。

本明細書では、用語“官能基等価物”は、同様の電子的、ハイブリダイゼーション又は結合特性を有する別の要素と置換しうる要素又はその置換誘導体を意味することを意図する。

本明細書では、用語“金属触媒”は、クロスカップリング反応で使うためのパラジウム(0)又はパラジウム(2)のような金属を意味することを意図する。このようなパラジウム触媒の例として、限定するものではないが、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ 、 Pd/C 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 等が挙げられる。クロスカップリング反応を触媒できる代替金属として、限定するものではないが、例えば $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ 、又は NiCl_2 のようなNi、Rh、Ru及びIrの複合体が挙げられる。

10

【0042】

用語“検出可能標識”は、ポリメラーゼ又は本発明の化合物に結合して、該化合物がポリメラーゼ標的と係わったとき、該標識が、化合物を検出、測定及び定量できるように直接又は間接的に化合物を認識できるようにしうるいずれの基をも意味する。このような“標識”の例には、限定するものではないが、蛍光標識、化学発光標識、発色標識、酵素マーカー、放射性同位元素及びビオチンのようなアフィニティータグを含むことを意図している。このような標識を周知の方法で本化合物又はポリメラーゼに結合する。

用語“アフィニティータグ”はリガンド(ポリメラーゼ又は本発明の化合物に結合する)を意味し、受容体に対するその強いアフィニティーを用いて、該リガンドが結合しているエンティティーを溶液から抽出する。このようなリガンドの例として、ビオチン若しくはその誘導体、ヒスチジンポリペプチド、ポリアルギニン、アミロース糖成分又は特異的抗体によって認識可能な定義済みエピトープが挙げられる。このようなアフィニティータグを周知の方法で本化合物又はポリメラーゼに結合する。

20

【0043】

用語“光反応基”は光による活性化によって不活性基からフリーラジカルのような反応種に変換される基を意味する。このような基の例として、限定するものではないが、ベンゾフェノン、アジド等が挙げられる。

用語“その塩”は、本発明の化合物のいずれかの酸及び／又は塩基付加塩；好ましくはその薬学的に許容しうる塩を意味する。

30

用語“薬学的に許容しうる塩”は、ヒト及び下等動物の組織と接触して使うために適し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等がなく、合理的な利益/危険比でよく釣り合った、一般的に水又は油に溶解又は分散しうる、かつ意図した用途で有効なゾンデ医学判断の範囲内にある式(I)の化合物の塩を意味する。この用語は、薬学的に許容しうる酸付加塩と薬学的に許容しうる塩基付加塩を包含する。好適な塩のリストは、例えばS.M. Birgeら, J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19(参照によってその全体が本明細書に取り込まれる)に与えられている。

【0044】

用語“薬学的に許容しうる酸付加塩”は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、リン酸等のような無機酸、及び酢酸、トリフルオロ酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、酪酸、樟脳酸、樟脳スルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、ジグルコン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリセロリン酸、ヘミスルフィン酸、ヘキサ酸、ギ酸、フマル酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸(イセチオン酸)、乳酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メシチレンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パモン酸、ペクチン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカノン酸などのような有機酸と形成される、遊離塩基の生物学的効力及び特性を保持し、かつ生物学的に又はそ

40

50

の他に望ましくなくない当該塩を意味する。

【0045】

用語“薬学的に許容しうる塩基付加塩”は、アンモニア又はアンモニウム若しくはナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等のよう金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩などと形成される、遊離酸の生物学的効力及び特性を保持し、かつ生物学的に又はその他に望ましくなくない当該塩を意味する。特に好ましくは、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩である。薬学的に許容しうる無毒の有機塩基から誘導される塩として、一級、二級、及び三級アミンの塩、四級アミン化合物、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、イソプロピルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、ヒドラバミ、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ペペラジン、ペペリジン、N-エチルペペリジン、テトラメチルアンモニウム化合物、テトラエチルアンモニウム化合物、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルペペリジン、N-メチルモルフォリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフエネルアミン、1-エテナミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ポリアミン樹脂などが挙げられる。特に好ましい無毒の有機塩基はイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

10

20

【0046】

本明細書では、用語“抗ウイルス薬”は、哺乳類内でウイルスの形成及び／又は複製を阻害するために有効な薬剤(化合物又は生物学的製剤)を意味する。これは、哺乳類内でのウイルスの形成及び／又は複製に必要な宿主又はウイルス機構と干渉する薬剤を含む。抗ウイルス薬として、例えば、リバビリン、アマンタジン、VX-497(メリメボジド(merimepodib), Vertex Pharmaceuticals)、VX-498 (Vertex Pharmaceuticals)、レボビリン(Levovirin)、ピラミジン(Viramidine)、セブレン(Ceplene)(マキサミン(maxamine)), XTL-001及び XTL-002(XTL Biopharmaceuticals)が挙げられる。

30

本明細書で、用語“他の抗-HCV薬”はC型肝炎関連症候の進行を低減又は予防するために有効な当該薬剤を意味する、この薬剤は、免疫調節薬、CV NS3プロテアーゼのインヒビター、HCVポリメラーゼの他のインヒビター又はHCVライフサイクル内の別の標的のインヒビターから選択することができる。

【0047】

本明細書では、用語“免疫調節薬”は、哺乳類内で免疫系反応を促進又は増強するために有効な当該薬剤(化合物又は生物学的製剤)を意味する。免疫調節薬として、例えば、クラスIインターフェロン(α -、 β -、 δ -及び ω インターフェロン、 τ -インターフェロン、コンセンサスインターフェロン及びアシアロインターフェロンのような)、クラスIIインターフェロン(γ -インターフェロンのような)及びペギレート化インターフェロンが挙げられる。

40

本明細書では、用語“HCV NS3プロテアーゼのインヒビター”は、哺乳類内でHCV NS3プロテアーゼの機能を阻害するために有効な薬剤(化合物又は生物学的製剤)を意味する。HCV NS3プロテアーゼのインヒビターとして、例えば、WO 99/07733、WO 99/07734、WO 00/09558、WO 00/09543、WO 00/59929又はWO 02/060926に記載されている当該化合物、BILN 2061として同定されているBoehringer Ingelheim臨床候補及びVX-950として同定されているVertex プレ-開発候補が挙げられる。特にWO 02/060926の224~226ページの表に開示されている化合物#2、3、5、6、8、10、11、18、19、29、30、31、32、33、37、38、55、59、71、91、103、104、105、112、113、114、115、116、120、122、123、124、125、126及び127は、本発明の化合物と併用することができる。

50

本明細書では、用語“HCVポリメラーゼの他のインヒビター”は、哺乳類内でHCVポリメラーゼの機能を阻害するために有効な薬剤(化合物又は生物学的製剤)を意味し、それによってこの薬剤は本発明の化合物と異なる構造を有し、かつ好ましくは本発明の化合物によって標的にされる部位と異なるHCVポリメラーゼの部位に結合する。HCVポリメラーゼの他のインヒビターとして非ヌクレオシド、例えば、WO 03/040112(Rigel)、WO 02/100846 A1(Shire)、WO 02/100851 A2(Shire)、WO 01/85172 A1(GSK)、WO 02/098424 A1(GSK)、WO 00/06529(Merck)、WO 02/06246 A1(Merck)、EP 1 256 628 A2(Agouron)に記載されている当該化合物が挙げられる。さらにHCVポリメラーゼの他のインヒビターとして、ヌクレオシド類似体、例えば、WO 01/90121 A2(Idenix)、WO 02/069903 A2(Biocryst Pharmaceuticals Inc.)、WO 02/057287 A2(Merck/Isis)及びWO 02/057425 A2(Merck/Isis)に記載されている当該化合物が挙げられる。

10

【0048】

本明細書では、用語“HCVライフサイクル内の別の標的のインヒビター”は、HCVのRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害することによって以外で哺乳類内でHCVの形成及び／又は複製を阻害するために有効な薬剤(化合物又は生物学的製剤)を意味する。これは、哺乳類内でのHCVの形成及び／又は複製に必要な宿主又はHCVウイルス機構と干渉する薬剤を含む。HCVライフサイクル内の別の標的のインヒビターとして、例えば、HCVヘリカーゼ、HCV NS2/3プロテアーゼ及びHCV IRESから選択される標的を阻害する薬剤が挙げられる。HCVライフサイクル内の別の標的のインヒビターの具体例としてISIS-14803(ISIS Pharmaceuticals)が挙げられる。

20

【0049】

本明細書では、“HIVインヒビター”は、哺乳類内でHIVの形成及び／又は複製を阻害するために有効な薬剤(化合物又は生物学的製剤)を意味する。これは、哺乳類内でのHIVの形成及び／又は複製に必要な宿主又はウイルス機構と干渉する薬剤を含む。HIVインヒビターとして、例えば、ヌクレオシドインヒビター、非ヌクレオシドインヒビター、プロテアーゼインヒビター、融合インヒビター及びインテグラーゼインヒビターが挙げられる。

本明細書では、用語“HAVインヒビター”は、哺乳類内でHAVの形成及び／又は複製を阻害するために有効な薬剤(化合物又は生物学的製剤)を意味する。これは、哺乳類内でのHAVの形成及び／又は複製に必要な宿主又はウイルス機構と干渉する薬剤を含む。HAVインヒビターとして、A型肝炎ワクチン、例えば、Havrix(登録商標)(GlaxoSmithKline)、VAQTA(登録商標)(Merck)及びAvaxim(登録商標)(Aventis Pasteur)が挙げられる。

30

本明細書では、用語“HBVインヒビター”は、哺乳類内でHBVの形成及び／又は複製を阻害するために有効な薬剤(化合物又は生物学的製剤)を意味する。これは、哺乳類内でのHBVの形成及び／又は複製に必要な宿主又はウイルス機構と干渉する薬剤を含む。HBVインヒビターとして、例えば、HBVウイルスDNAポリメラーゼを阻害する薬剤又はHBVワクチンが挙げられる。HBVインヒビターの具体例として、Lamivudine(Epivir-HBV(登録商標))、Adefovir Dipivoxil, Entecavir, FTC (Coviracil(登録商標))、DAPD (DXG)、L-FMAU (Clevudine(登録商標))、AM365 (Amrad)、Ldt (Telbivudine)、monoval-LdC (Valtorcitabine)、ACH-126,443 (L-Fd4C) (Achillion)、MCC478 (Eli Lilly)、Racivir (RCV)、Fluoro-L及びDヌクレオシド、Robustaflavone、ICN 2001-3 (ICN)、Bam 205 (Novelos)、XTL-001 (XTL)、Imino-Sugars (Nonyl-DNJ) (Synergy)、HepBzyme；及び免疫調節薬製品、例えばインターフェロン α 2b、HE2000 (Hollis-Eden)、Theradigm (Epimmune)、EHT899 (Enzo Biochem)、Thymosin α -1 (Zadaxin(登録商標))、HBV DNAワクチン(PowderJect)、HBV DNAワクチン(Jefferson Center)、HBV抗原(OraGen)、BayHep B(登録商標)(Bayer)、Nabi-HB(登録商標)(Nabi)及び抗B型肝炎(Cangene)；及びHBVワクチン製品、例えばEngerix B、Recombivax HB、GenHevac B、Hepacare、Bio-Hep B、TwinRix、Comvax、Hexavacが挙げられる。

40

【0050】

本明細書では、用語“クラスI インターフェロン”は、すべてI型受容体に結合するインターフェロンの群から選択されるインターフェロンを意味する。これは、天然及び合成製品のクラスI インターフェロンを含む。クラスI インターフェロンの例として、 α -、

50

β -、 ω -インターフェロン、 τ -インターフェロン、コンセンサスインターフェロン、アシアロ-インターフェロンが挙げられる。

本明細書では、用語“クラスIIインターフェロン”は、すべてII型受容体に結合するインターフェロンの群から選択されるインターフェロンを意味する。クラスIIインターフェロンの例として γ -インターフェロンが挙げられる。

これら薬剤のいくつかの特に好ましい例を以下に列挙する：

- ・抗ウイルス薬：リバビリン及びアマンタジン；
- ・免疫調節薬：クラスIインターフェロン、クラスIIインターフェロン及びペギレート化インターフェロン；
- ・HCV NS3プロテアーゼインヒビター；
- ・HCVポリメラーゼの他のインヒビター：ヌクレオシド及び非ヌクレオシドインヒビター；
- ・HCV NS2/3プロテアーゼ又は内部リボゾームエントリー部位(internal ribosome entry site)(IRES)から選択される標的を阻害する、HCVライフサイクル内の別の標的のインヒビター；
- ・HIVインヒビター：ヌクレオシドインヒビター、非ヌクレオシドインヒビター、プロテアーゼインヒビター、融合インヒビター及びインテグラーゼインヒビター；又は
- ・HBVインヒビター：ウイルスDNAポリメラーゼを阻害するか、或いはHBVワクチンである薬剤。

10

【0051】

20

上述したように、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を、抗ウイルス薬、免疫調節薬、HCV NS3プロテアーゼ、HCVポリメラーゼの別のインヒビター、HCVライフサイクル内の別の標的のインヒビター、HCVインヒビター、HAVインヒビター及びHBVインヒビターから選択される少なくとも1種の添加薬と共に投与する併用療法が考慮される。このような薬剤の例は上記定義セクションで与えた。これら添加薬を本明細書の化合物と併用して単医薬品剤形をつくることができる。代わりに、これら添加薬を多剤形の一部として、例えばキットを用いて別々に患者に投与することができる。このような添加薬は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の投与の前、同時、又は後に投与することができる。

30

本明細書では、用語“治療”は、C型肝炎の症候を軽減又は排除し、及び／又は患者のウイルス負荷を減少させるために本発明の化合物又は組成物の投与することを意味する。

本明細書では、用語“予防”は、個体のウイルスへの暴露後であるが病気の徴候が現れる前、及び／又は血液内の該ウイルスの検出前に本発明の化合物又は組成物を投与することを意味する。

【0052】

以下の記号

及び

~~~~~

40

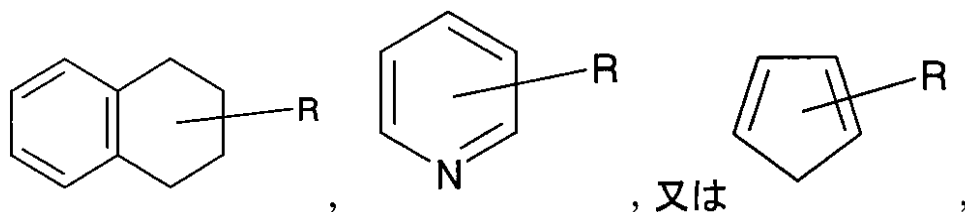
は、サブ式で結合を表示するため、又はスピロ環式基の場合、定義した分子の残りに結合している原子を表示するために相互交換可能に使用される。

#### 【0053】

本明細書では、例えば下記式のように環の中心から出るように引かれる置換基Rへの結合の指示は、別に特定しない限り、置換基Rが、そうでなければ水素原子によって置換されるであろう環上のいずれかのフリーな位置に結合しうることを意味する。

#### 【0054】

【化 1 6】



【0055】

(好ましい実施形態)

10

別に規定しない限り、例えば、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{111}$ 、 $R^{112}$ 、 $R^{117}$ 、 $R^{150}$ 、 $R^{160}$ 、 $R^{161}$ 、 $R^{162}$ 、 $R^{163}$ 、 $R^{170}$ 、 $R^O$ 、 $R^C$ 、 $R^L$ 、 $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 、 $R^{N3}$ 、 $R^{N4}$ 、 $R^Q$ 、A、B、L、 $M^1$ 、 $M^2$ 、 $M^3$ 、 $M^4$ 、 $Q^1$ 、 $Q^{1a}$ 、 $Q^{1b}$ 、 $Q^{1c}$ 、 $Q^2$ 、 $Q^{2a}$ 、 $Q^{2b}$ 、 $Q^{2c}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $Y^0$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、X、Z、Sp、Het、HCy、Hetアリール、 $k_1$ 、q、qa、及びqbのようなすべての基、置換基及び指数は、前記定義どおり及び後述する意味を有する。以下、本発明の好ましい実施形態、基、置換基及び指数について述べる。

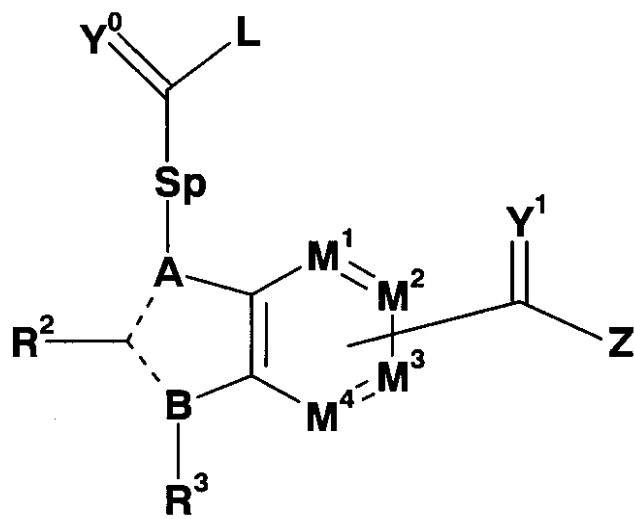
【0056】

本発明の第1局面の好ましい実施形態では、下記式Iで表される化合物の異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは互変異性体、又はその塩が提供される。

20

【0057】

【化 1 7】



(I)

30

【0058】

式中：

A又はBのどちらかはNであり、かつ他方のB又はAはCであり（2個のC-原子間の-----は二重結合を表し、かつC-原子とN-原子との間の-----は単結合を表す）、

基-C(=Y<sup>1</sup>)-ZはM<sup>2</sup>又はM<sup>3</sup>のどちらかと共有結合しており、

M<sup>1</sup>はCR<sup>4a</sup>であり、

M<sup>2</sup>又はM<sup>3</sup>はCR<sup>5</sup>であり、

M<sup>4</sup>はCR<sup>4b</sup>であり、

かつさらにM<sup>1</sup>、M<sup>2</sup>、M<sup>3</sup>及びM<sup>4</sup>から選択される基の1又は2個は、-C(=Y<sup>1</sup>)-Zが結合している基M<sup>2</sup>又はM<sup>3</sup>がC-原子であるという条件でNでもよく、

Spは-(CR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>)<sub>k1</sub>-から選択されるスペーサー基であり（ここで、

k1は1、2又は3であり；

R<sup>51</sup>、R<sup>52</sup>は独立にH、(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)

40

50

シクロアルキルであり、或いは

$R^{51}$ と $R^{52}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と $(C_{3-6})$ シクロアルキル基を形成し、

前記アルキル、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキルは、任意にハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_{1-6})$ アルコキシ、シアノ、アミノ、 $-NH(C_{1-4}$ -アルキル)及び／又は $-N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ で置換されていてもよい)；

$Y^0$ はO、S、 $NR^{11}$ 又は $CR^{12}R^{13}$ であり（ここで、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ はそれぞれ独立に $R^0$ と定義され；

$R^{13}$ は $COOR^0$ 又は $SO_2R^C$ でもよく（ $R^C$ 及び各 $R^0$ は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい）；

或いは $R^{12}$ と $R^{13}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と3、4、5、6若しくは7-員飽和又は5、6若しくは7-員不飽和環系を形成し、それによって該5、6若しくは7-員飽和又は不飽和環系が、N、O又はSから選択される1～3個のヘテロ原子を含んでよく；前記環系は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい)；

Lは $C_{1-6}$ アルキル、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{2-6})$ アルケニル、アリール、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール、Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-Hetであり、すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；

或いは $Y^0$ が $CR^{12}R^{13}$ の場合、LはHでもよく；

或いは $Y^0$ がOの場合、Lは $OR^C$ でもよく（ $R^C$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；

或いは $Y^0$ がO、S又は $NR^{11}$ の場合、Lは $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 、

$NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 又は $N(R^{N1})OR^0$ でもよく；

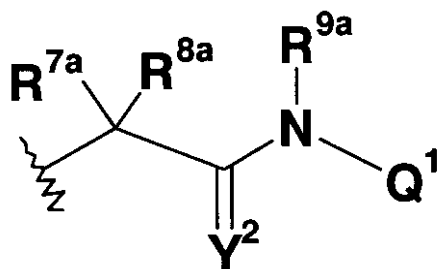
前記 $R^{N1}$ （ $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 及び／又は $R^{N3}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）、及び $R^C$ と $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；

或いは $Y^0$ がO又はSの場合、Lは $OR^{6a}$ 又は $N(R^{5a})R^{6a}$ でもよく（ここで、 $R^{5a}$ は $R^{N2}$ と定義され、かつ

$R^{6a}$ が下記式：

【0059】

【化18】



【0060】

（式中 $R^{7a}$ 及び $R^{8a}$ はそれぞれ独立に $R^0$ と定義され（前記 $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；或いは

$R^{7a}$ と $R^{8a}$ が一緒に共有結合して $(C_{3-7})$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつLが $N(R^{5a})R^{6a}$ の場合、 $R^{7a}$ 又は $R^{8a}$ のどちらかが $R^{5a}$ と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し（前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい）；

かつ

$Y^2$ はO又はSであり；

$R^{9a}$ が $R^0$ と定義され（前記 $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；又は

$R^{9a}$ が $R^{7a}$ 若しくは $R^{8a}$ のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；

$Q^1$ はアリール、Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-アリール、 $(C_{1-6})$ アルキル-Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-CONH-アリール又は $(C_{1-6})$ アルキル-CONH-Het（すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）である）であり；

$Y^1$ はO、S又は $NR^{14}$  ( $R^{14}$ はH又は $(C_{1-6})$ アルキルである)であり；

Zは、

- a)  $OR^0$ ；
- b)  $SO_2R^C$ ；
- c)  $N(R^{N2})R^{N1}$ ；
- d)  $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ ；
- e)  $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ ；
- f)  $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ ；
- g)  $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 若しくは
- h)  $NR^{N2}-CO-R^C$ ；
- i)  $COOR^0$ ；
- j)  $N(R^{N1})OR^0$ ；

10

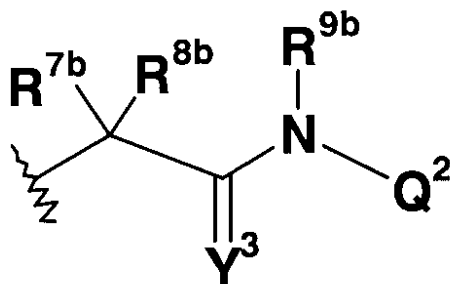
と定義され ( $R^0$ 及び $R^C$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；かつ

前記 $R^{N1}$  ( $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 、及び／又は $R^{N3}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい)；

或いはZが $OR^{6b}$ 又は $N(R^{5b})R^{6b}$  ( $R^{5b}$ は $R^{N2}$ と定義され、かつ $R^{6b}$ は下記式：

【0061】

【化19】



20

【0062】

(式中、 $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $Y^3$ 、 $R^{9b}$ 、 $Q^2$ はそれぞれ $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $Y^2$ 、 $R^{9a}$ 、 $Q^1$ と定義される)であり；

30

$R^2$ は、ハロゲン又は $R^{21}$  ( $R^{21}$ はアリール又はHetであり、前記 $R^{21}$ は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい)から選択され；

$R^3$ は、 $(C_{1-6})$ アルキル、 $(C_{3-7})$ シクロアルキル、 $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-7})$ シクロアルキル、 $(C_{5-7})$ シクロアルケニル、 $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{5-7})$ シクロアルケニル、 $(C_{6-10})$ ビスシクロアルキル、 $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{6-10})$ ビスシクロアルキル、 $(C_{6-10})$ ビスシクロアルケニル、 $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{6-10})$ ビスシクロアルケニル、HCy又は $(C_{1-3})$ アルキル-HCyから選択され、ここで、HCyは、O、S及びNから選択される1~3個のヘテロ原子を有する飽和若しくは不飽和4~7-員ヘテロ環式基であり；

前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、HCy及びアルキル-HCyは、任意に、

40

a) ハロゲン；

b)  $(C_{1-6})$ アルキル (任意に、

-  $OR^{31}$ 又は $SR^{31}$  ( $R^{31}$ はH、 $(C_{1-6})$ アルキル)、 $(C_{3-7})$ シクロアルキル又は $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-7})$ シクロアルキルである)；又は

-  $N(R^{32})_2$  (各 $R^{32}$ は、独立にH、 $(C_{1-6})$ アルキル、 $(C_{3-7})$ シクロアルキル又は $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-7})$ シクロアルキルであり；又は両 $R^{32}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している)；

で置換されていてもよい)；

c)  $OR^{33}$ 又は $SR^{33}$  ( $R^{33}$ はH、 $(C_{1-6})$ アルキル、 $(C_{3-7})$ シクロアルキル又は $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-7})$ シクロアルキルである)；

50

d)  $N(R^{35})_2$  (各  $R^{35}$  は独立に H、 $(C_{1-6})$  アルキル、 $(C_{3-7})$  シクロアルキル又は  $(C_{1-3})$  アルキル- $(C_{3-7})$  シクロアルキルであり；又は両  $R^{35}$  が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している)；

から選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく；

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立に H であり、又は  $R^{150}$  と定義され；

$R^{60}$  は、それぞれ以下；

- ハロゲンから選択される1~3個の置換基；

-  $OPO_3H$ 、 $NO_2$ 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$  アルキル又は  $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$  アルキル、 $SO_3H$  から選択される置換基；及び

- 以下；

a)  $(C_{1-6})$  アルキル、 $(C_{3-7})$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  スピロシクロアルキル (任意に N、O 及び S から選択される1又は2個のヘテロ原子を含有しうる)、 $(C_{2-6})$  アルケニル、 $(C_{2-8})$  アルキニル、 $(C_{1-6})$  アルキル- $(C_{3-7})$  シクロアルキル (すべて任意に  $R^{150}$  で置換されていてもよい)；

b)  $OR^0$ ；

c)  $OC(O)R^0$ ；

d)  $SR^0$ 、 $SO_2R^C$ 、 $SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $SO_2N(R^{N2})C(O)R^C$  又は  $CONR^{N2}SO_2R^C$ ；

e)  $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $N(R^{N2})COOR^C$ 、又は  $N(R^{N2})SO_2R^C$ ；

f)  $N(R^{N2})COR^C$ ；

g)  $N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}$ ；

h)  $N(R^{N3})COCOR^C$ 、 $N(R^{N3})COCOOR^0$  又は  $N(R^{N3})COCON(R^{N2})R^{N1}$ ；

i)  $COR^0$ ；

j)  $COOR^0$ ；

k)  $CON(R^{N2})R^{N1}$ ；

l) アリール、Het、 $(C_{1-4})$  アルキル)アリール又は  $(C_{1-4})$  アルキル)Het (すべて任意に  $R^{150}$  で置換されていてもよい)；

(前記  $R^{N1}$ 、 $R^C$  及び  $R^0$  はそれぞれ任意独立に定義どおりの  $R^{150}$  で置換されていてもよい)

；から選択される1~3個の置換基；

から独立に選択される1~4個の置換基と定義され；

$R^{150}$  は、それぞれ以下；

- ハロゲンから選択される1~3個の置換基；

-  $OPO_3H$ 、 $NO_2$ 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$  アルキル又は  $C(=NH)NHCO(C_{1-6})$  アルキルから選択される置換基；及び

- 以下；

a)  $(C_{1-6})$  アルキル、 $(C_{3-7})$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  スピロシクロアルキル (任意に N、O 及び S から選択される1又は2個のヘテロ原子を含有しうる)、 $(C_{2-6})$  アルケニル、 $(C_{2-8})$  アルキニル、 $(C_{1-3})$  アルキル- $(C_{3-7})$  シクロアルキル (すべて任意に  $R^{160}$  で置換されていてもよい)；

b)  $OR^0$ ；

c)  $OC(O)R^0$ ；

d)  $SR^0$ 、 $SO_2R^C$ 、 $SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $SO_2N(R^{N2})C(O)R^C$  又は  $CON(R^{N2})SO_2R^C$ ；

e)  $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $N(R^{N2})COOR^C$ 、又は  $N(R^{N2})SO_2R^C$ ；

f)  $N(R^{N2})COR^C$ ；

g)  $N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}$ ；

h)  $N(R^{N3})COCOR^C$ 、 $N(R^{N3})COCOOR^0$  又は  $N(R^{N3})COCON(R^{N2})R^{N1}$ ；

( $R^{N1}$  は定義どおり又は OH、O- $C_{1-4}$ -アルキル)；

i)  $COR^0$ ；

j)  $COOR^0$ ；

k) テトラゾール又は  $CON(R^{N2})R^{N1}$ ；

(前記  $R^{N1}$ 、 $R^C$  及び / 又は  $R^0$  は任意に定義どおりの  $R^{160}$  で置換されていてもよい)；

10

20

30

40

50

から選択される1~3個の置換基；

から独立に選択される1~4個の置換基と定義され；

$R^{160}$ はそれぞれ以下：

- 1、2又は3個のフッ素置換基；及び

- テトラゾール、塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $CF_3$ 、 $COOR^{161}$ 、 $SO_3H$ 、 $SR^{161}$ 、 $SO_2R^{163}$ 、 $OR^{161}$ 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $SO_2NR^{162}COR^{162}$ 、 $NR^{162}SO_2R^{163}$ 、 $NR^{162}COR^{162}$ 、又は $CON(R^{162})_2$  ( $R^{161}$ 、 $R^{163}$ 及び各 $R^{162}$ は、独立に( $C_{1-4}$ )アルキル、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル又は( $C_{1-3}$ )アルキル-( $C_{3-7}$ )シクロアルキルであり、かつ $R^{161}$ 及び各 $R^{162}$ はそれぞれ独立にHでもよく；或いは両 $R^{162}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している) から選択される置換基；

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義され；

$R^0$ 、 $R^C$ は、独立に( $C_{1-6}$ )アルキル、( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{1-4}$ )アルキル-( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{2-6}$ )アルケニル、アリール、Het、( $C_{1-4}$ )アルキル-アリール及び( $C_{1-4}$ )アルキル-Hetと定義され；かつ $R^0$ はHでもよく；

$R^{N1}$ は、独立にH、( $C_{1-6}$ )アルキル、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル、( $C_{1-4}$ )アルキル-( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{2-6}$ )アルケニル、アリール、Het、( $C_{1-4}$ )アルキル-アリール、( $C_{1-4}$ )アルキル-Hetから選択され；或いは

$R^{N2}$ 、 $R^{N3}$ 、 $R^{N4}$ は、独立にH、 $CH_3$ 、( $C_{2-6}$ アルキル)、( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{1-4}$ )アルキル-( $C_{3-6}$ )シクロアルキルであり；前記アルキル、シクロアルキル又はアルキルシクロアルキルは任意にヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、 $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、アミノ、-NH( $C_{1-4}$ -アルキル)及び／又は-N( $C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；かつ前記 $CH_3$ は任意にハロゲン、カルボキシ又は $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；かつ

a) 基N( $R^{N2}$ ) $R^{N1}$ の場合、置換基 $R^{N2}$ と $R^{N1}$ ；或いは

b) 基NR $^{N3}$ -N( $R^{N2}$ ) $R^{N1}$ の場合、置換基 $R^{N3}$ と $R^{N1}$ 、又は $R^{N2}$ と $R^{N1}$ が、一緒に共有結合して4-、5-、6-若しくは7-員飽和若しくは不飽和N-含有ヘテロ環又は8-、9-、10-若しくは11-員N-含有ヘテロ二環（それぞれさらにO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を有しうる）を形成していてもよく；

ここで、Hetは、O、N、及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を有する4-、5-、6-若しくは7-員ヘテロ環又はO、N、及びSから選択される1~5個のヘテロ原子を有する8-、9-、10-若しくは11-員ヘテロ二環と定義される。

【0063】

中心：

この発明は、下記式Ia及びIbの化合物を含む。

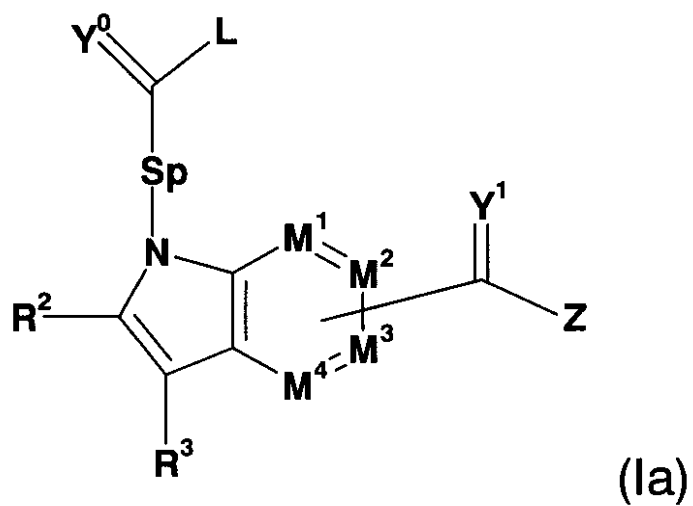
【0064】

10

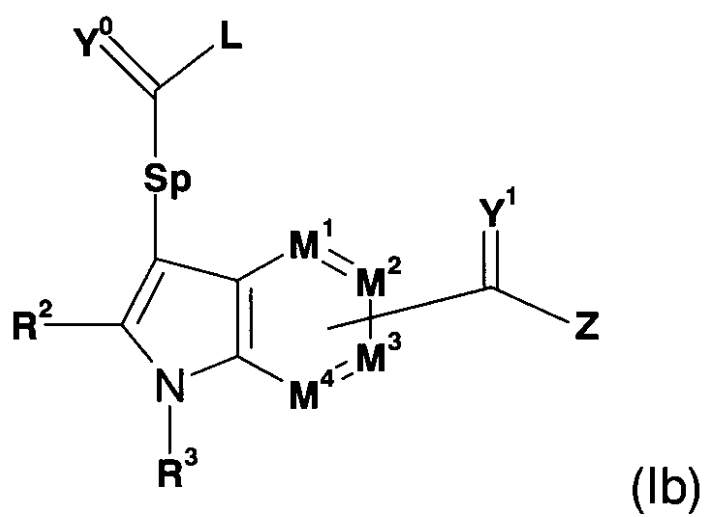
20

30

【化 2 0】



10



20

30

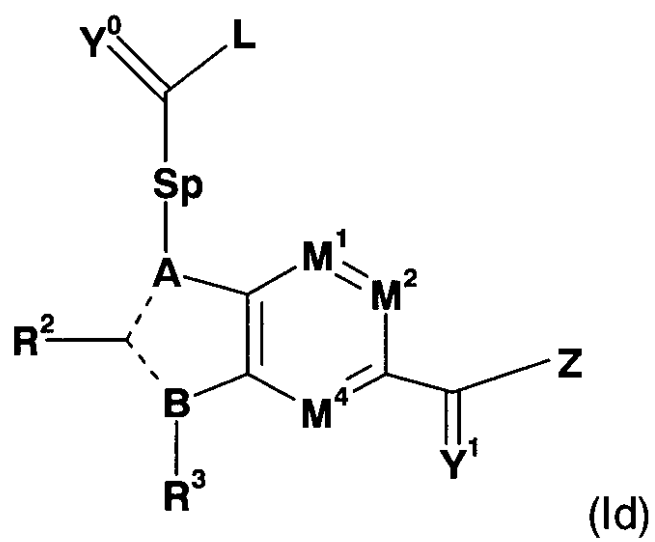
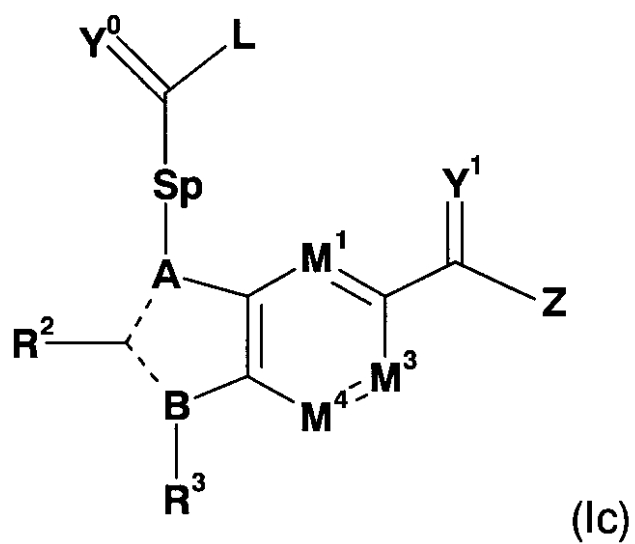
【 0 0 6 5】

ここで、式Iaの化合物が好ましい。

さらに、この発明は下記式Ic及びIdの化合物を含む。

【 0 0 6 6】

【化 2 1】



【 0 0 6 7 】

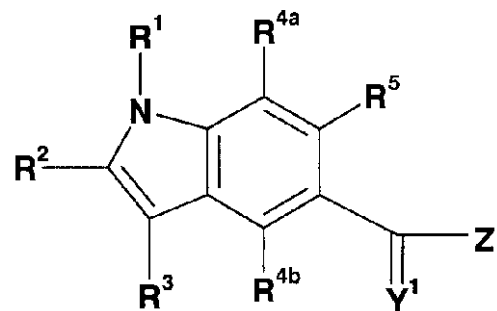
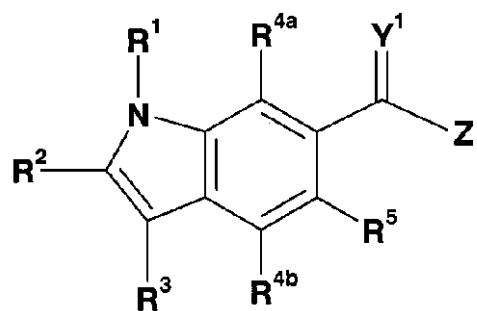
ここで、式Icの化合物が好ましい。

さらに明瞭には、この発明は、下記式の化合物を含む。

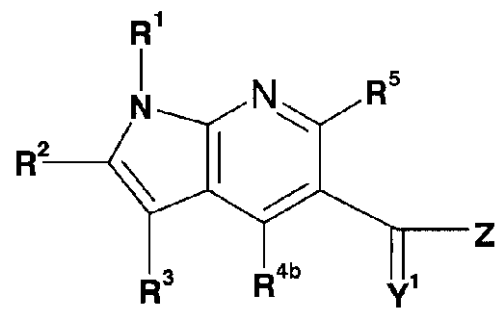
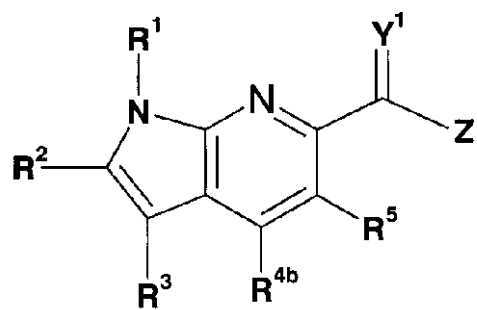
【 0 0 6 8 】



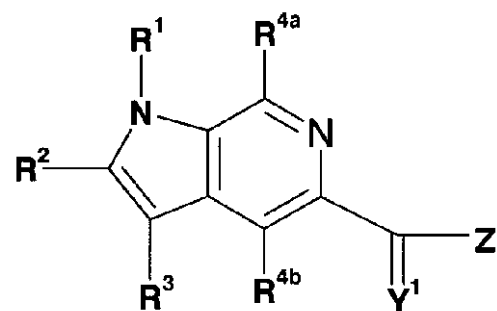
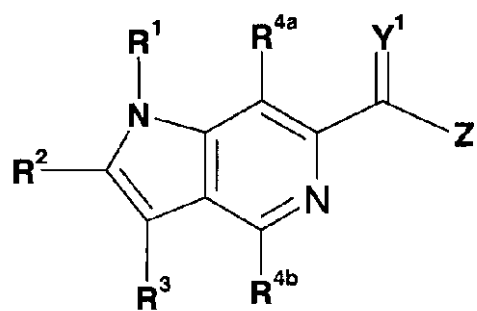
【化 2 2】



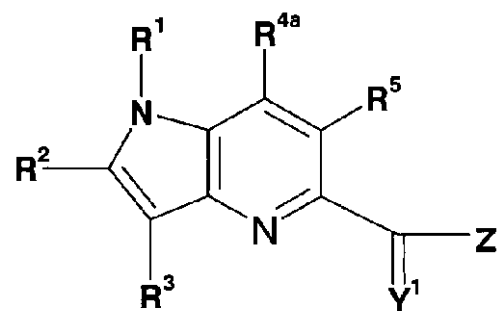
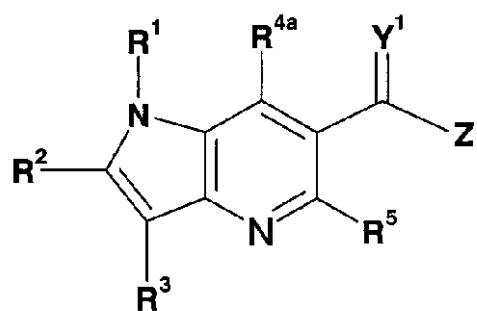
10



20

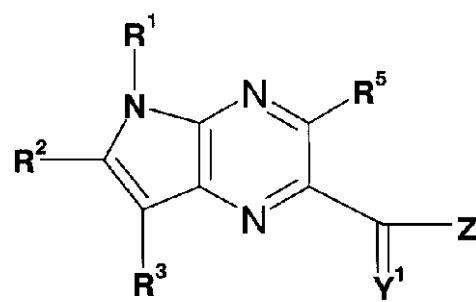
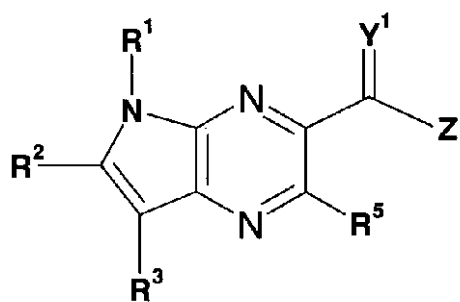


30

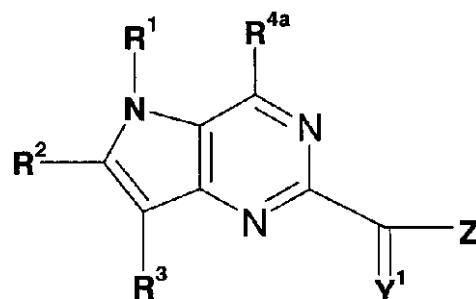
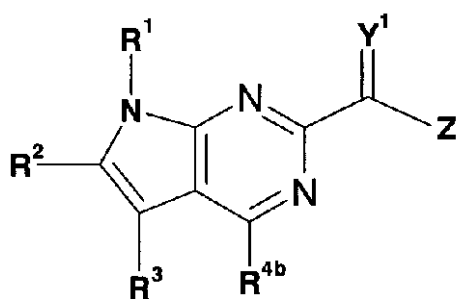


【0069】

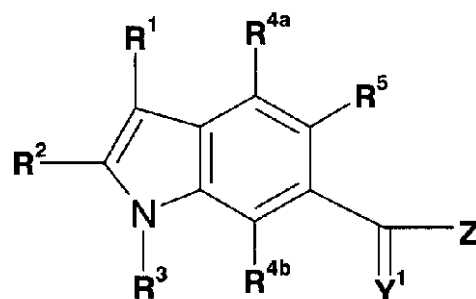
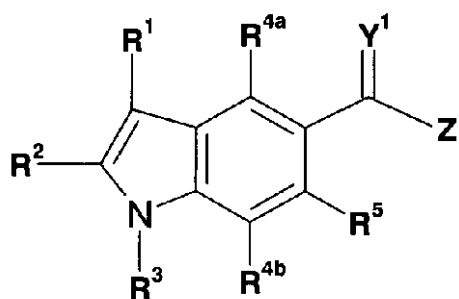
【化 2 3】



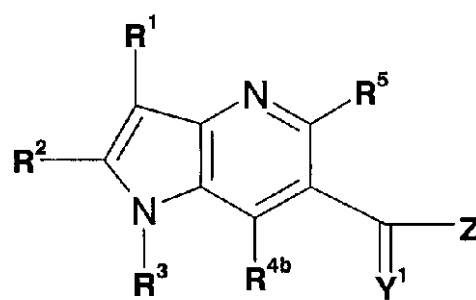
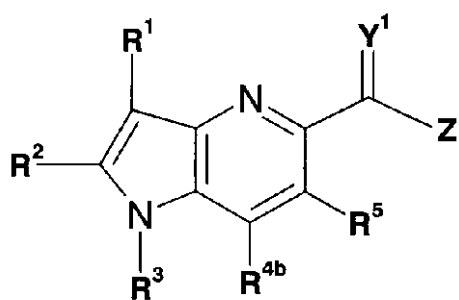
10



20

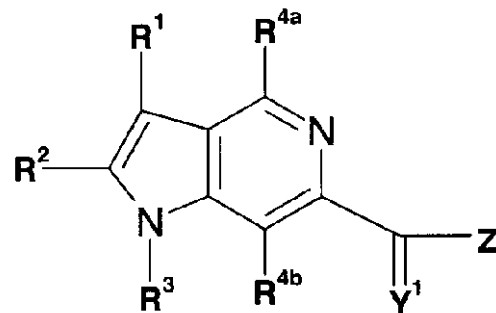
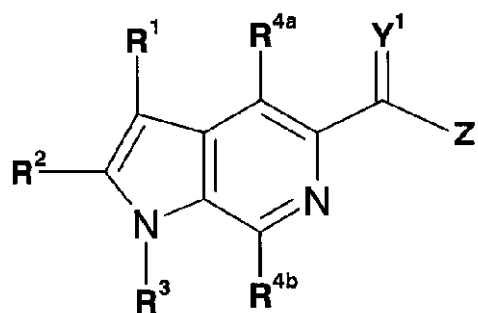


30

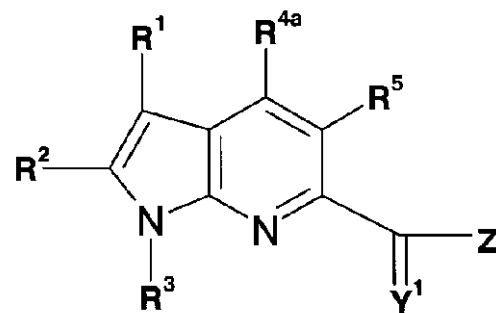
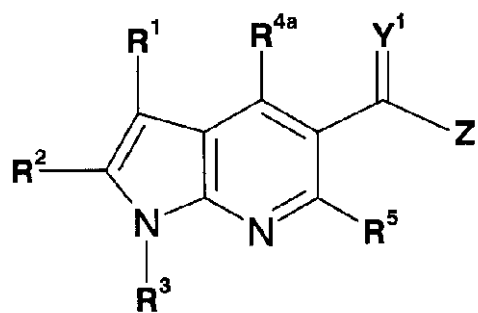


【0070】

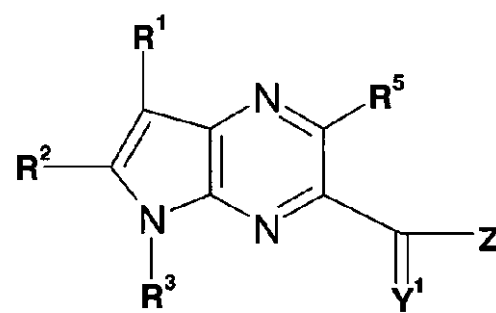
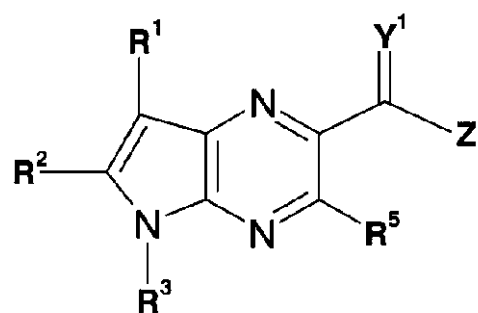
【化 2 4】



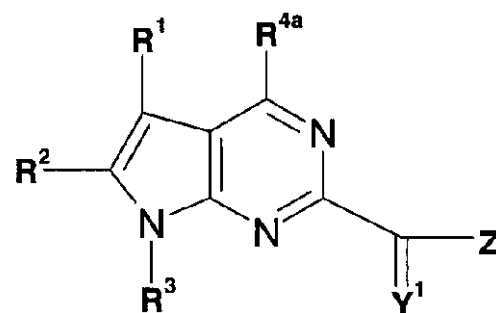
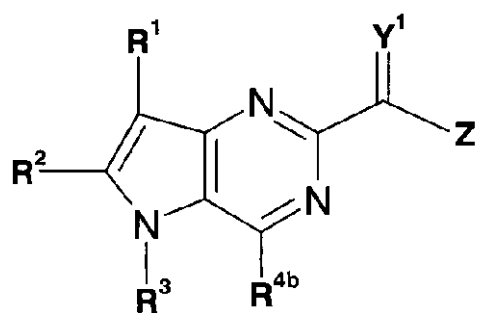
10



20



30



【0071】

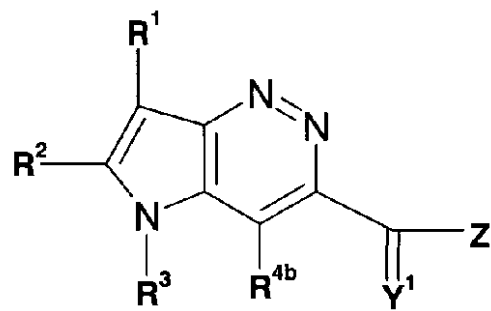
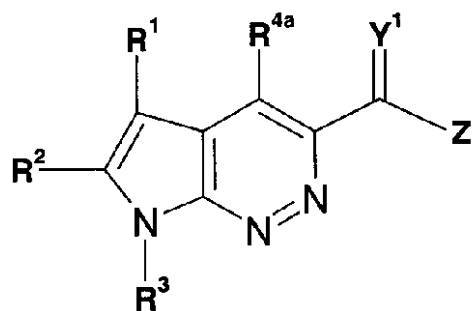
式中、R¹は基-Sp-C(=Y⁰)-Lを表す。

40

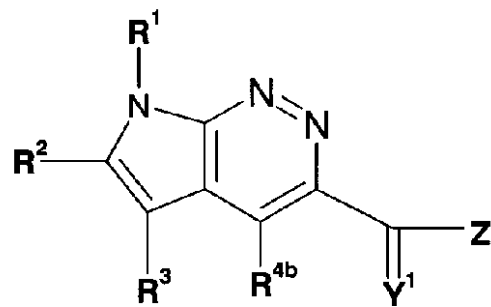
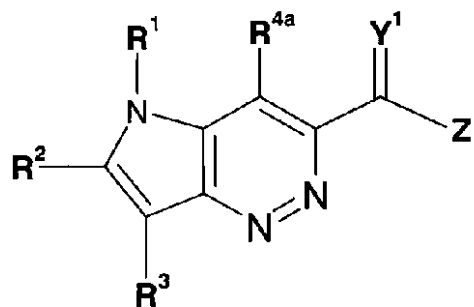
また明瞭には、この発明はさらに下記式の化合物を含む。

【0072】

【化 2 5】



10



20

【 0 0 7 3 】

式中、R¹は基-Sp-C(=Y⁰)-Lを表す。

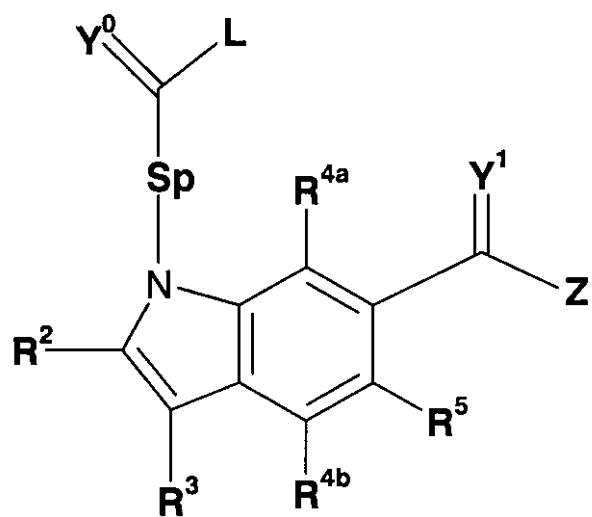
好ましくは、基M¹及びM⁴は、それぞれCR⁴ᵃ及びCR⁴ᵇである。

基-C(=Y¹)-Zが共有結合している基M²又はM³はCであり、かつ他方のM³又はM²は、好ましくはCR⁵である。

従って、下記群の式I.1～I.4で表される当該化合物が好ましい。

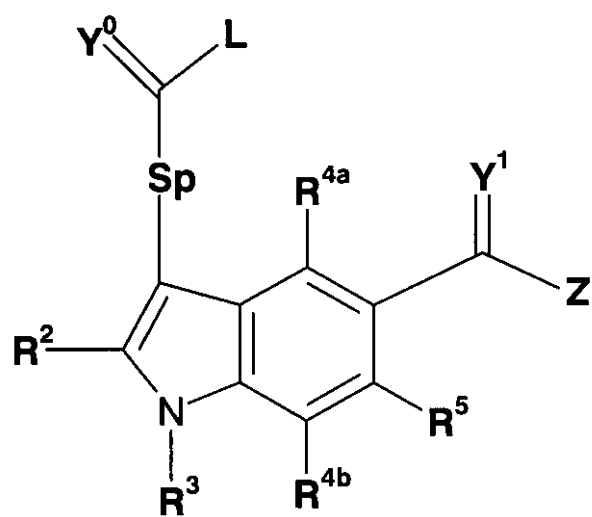
【 0 0 7 4 】

【化 2 6】



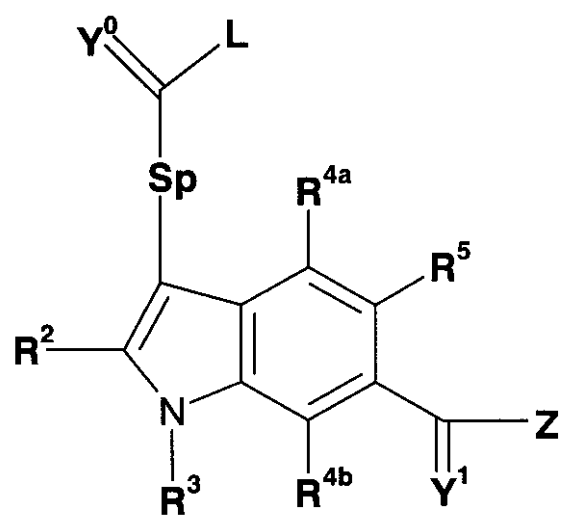
I.1

10



I.2

20



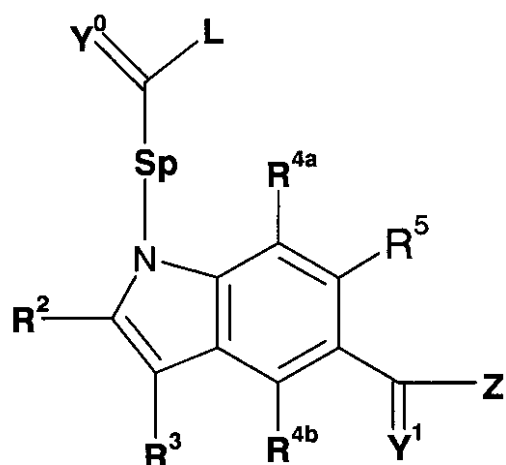
I.3

30

40

【 0 0 7 5】

【化 2 7】



I.4

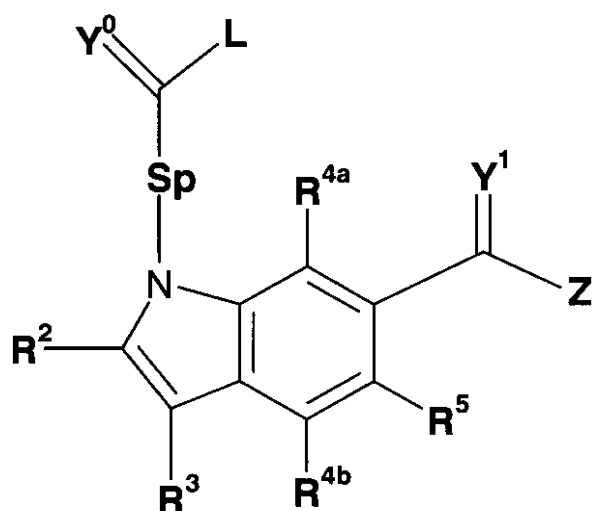
10

【 0 0 7 6】

最も好ましい化合物の群は、下記式I.1で表される

【 0 0 7 7】

【化 2 8】



I.1

20

30

【 0 0 7 8】

好ましい化合物の別の群は、上述した式I.4で表される。

Sp :

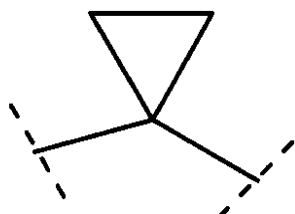
スパーサー基Spの好ましい意味は、 $-(CR^{51}R^{52})_{k1}-$  ( $k1$ は1、2又は3であり；かつ $R^{51}$ 、 $R^{52}$ は独立にH又は $(C_{1-3})$ アルキル、特にH又はメチルであり；及び／又は $R^{51}$ 、 $R^{52}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子とシクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチル基を形成している) から選択される基である。

さらに好ましくは、Spは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 及び下記式

40

【 0 0 7 9】

【化 2 9】



【 0 0 8 0】

50

から選択されるスペーサー基である。

最も好ましくは、Spは-CH<sub>2</sub>-である。

Y<sup>0</sup>:

この発明の第1の好ましい実施形態によれば、Y<sup>0</sup>はO又はS、さらに好ましくはOである。

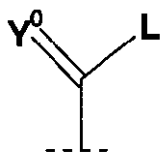
この発明の第2の好ましい実施形態によれば、Y<sup>0</sup>とLが共有結合して5、6、7若しくは8-員単環式又は8、9、10若しくは11-員二環式基（N、O及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有しうる）を形成し、該単環式又は二環式基は、任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい。

この第2実施形態では、Y<sup>0</sup>とLが共有結合して不飽和5若しくは6-員単環式基（N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有しうる）を形成し、該単環式は任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい。最も好ましくは、前記単環式基は単環式芳香族又はヘテロ芳香族基である。このような(ヘテロ)芳香族基の例は、フェニル、ピリジン及びチアゾール（述べるように任意に置換されていてもよい）である。

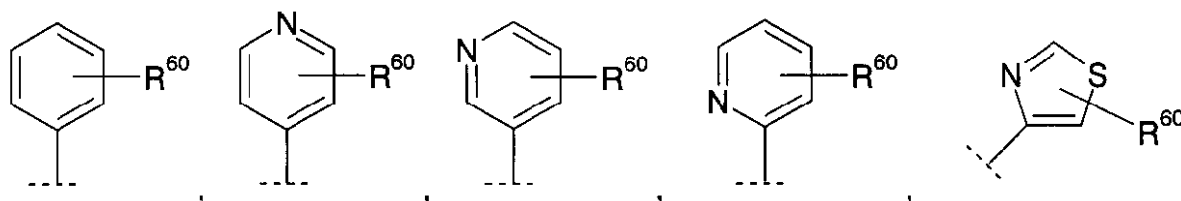
【0081】

【化30】

従って、下記サブ式



の好ましい基は、以下の基である。



【0082】

前記好ましい第1及び第2実施形態に加え、Y<sup>0</sup>はNR<sup>11</sup>又はCR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>（R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>は前記定義どおりである）でもよい。R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>の好ましい意味は、独立にH又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；最も好ましくはH又はメチルである。

【0083】

L:

第1実施形態によれば、基Lは以下の意味の1つを有する。

- a) C<sub>1-6</sub>アルキル、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2-6</sub>)アルケニル（すべて任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい）；或いは
- b) Y<sup>0</sup>がCR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>の場合、LはHでもよく；或いは
- c) Y<sup>0</sup>がOの場合、LはOR<sup>C</sup>でもよい  
 （R<sup>C</sup>は任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよく、  
 R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>60</sup>及びR<sup>C</sup>は前記定義どおりである）。

【0084】

Y<sup>0</sup>がO、S又はNR<sup>11</sup>である好ましい第2実施形態によれば、基Lは、以下の意味の1つを

有する。

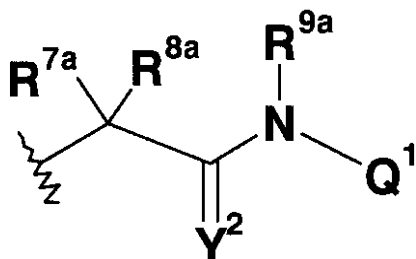
a) Lは、 $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 又は $N(R^{N2})OR^O$ であり、

前記 $R^{N1}$  ( $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 及び／又は $R^{N3}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)、及び $R^C$ は、任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；或いは

b) Lは、 $N(R^{5a})R^{6a}$  ( $R^{5a}$ が $R^{N2}$ と定義され、かつ $R^{6a}$ が下記式であり：

【0085】

【化31】



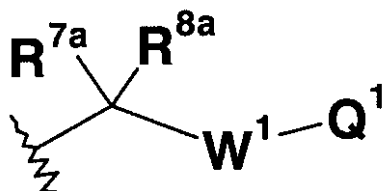
10

【0086】

又は $R^{6a}$ が下記式である。

【0087】

【化32】



20

【0088】

(式中、 $R^{7a}$ 及び $R^{8a}$ は、それぞれ独立に $R^0$ と定義され(前記 $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい)；又は

$R^{7a}$ と $R^{8a}$ が一緒に共有結合して第2( $C_{3-7}$ )シクロアルキル又は4、5-若しくは6-員ヘテロ環(0、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を有する)を形成し；かつ $R^{7a}$ 又は $R^{8a}$ のどちらかが $R^{5a}$ と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成していてもよく；前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよく；かつ

30

$W^1$ は、以下：

- a) 単結合；
- b)  $-CH_2-$ ；
- c)  $-CH_2-CH_2-$ ；及び
- d)  $-CH=CH-$ ；

から選択され；

$Y^2$ はO又はSであり；

40

$R^{9a}$ は $R^0$ と定義され(前記 $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい)；又は

$R^{9a}$ が $R^{7a}$ 若しくは $R^{8a}$ のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；

$Q^1$ はアリール、Het、( $C_{1-6}$ )アルキル-アリール、( $C_{1-6}$ )アルキル-Het、( $C_{1-6}$ )アルキル-CONH-アリール又は( $C_{1-6}$ )アルキル-CONH-Het(すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい)である。)

【0089】

$Y^1$ :

基 $Y^1$ はO、S又は $NR^{14}$ と定義され( $R^{14}$ はH又は( $C_{1-6}$ )アルキルである)；最も好ましくは、 $Y^1$ はOである。

$Z$ :

50



好ましくは、基Zは以下の定義：

a)  $OR^0$ ；

c)  $N(R^{N2})R^{N1}$ ；

g)  $NR^{N2}-SO_2-R^C$ ；

h)  $NR^{N3}-SO_2-N(R^{N2})R^{N1}$ ；又は

i)  $NR^{N2}-CO-R^C$ ；

（ここで、 $R^0$ 及び $R^C$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；かつ

前記 $R^{N1}$ （ $R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；

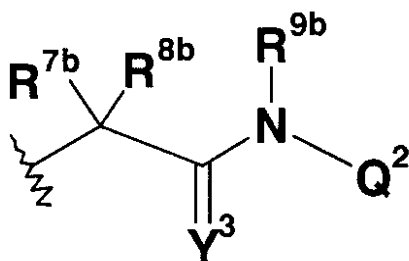
から選択され；

10

或いはZは、 $OR^{6b}$ 又は $N(R^{5b})R^{6b}$ （ $R^{5b}$ は $R^{N2}$ と定義され、かつ $R^{6b}$ が下記式であり：

【0090】

【化33】



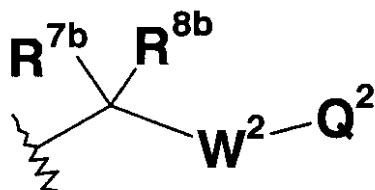
20

【0091】

又は $R^{6b}$ が下記式：

【0092】

【化34】



30

【0093】

（式中、 $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $Y^3$ 、 $R^{9b}$ 、 $W^2$ は、それぞれ $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $Y^2$ 、 $R^{9a}$ 、 $W^1$ と定義され；かつ $Q^2$ は、アリール、Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-アリール、 $(C_{1-6})$ アルキル-Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-CONH-アリール又は $(C_{1-6})$ アルキル-CONH-Het（すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）であり、

或いは $Q^2$ は $R^{160}$ であり、

或いは $Q^2$ は、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $S-C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ -アルケニル及び $C_{2-4}$ -アルキニル（すべて任意に $R^{160}$ で置換されていてもよい）から成る群より選択される）である）である。

40

Zが $ZOR^0$ 、 $SO_2R^C$ 、 $COOR^0$ 又は $OR^{6b}$ （ $R^{6b}$ は上記定義どおりである）の場合、 $Y^1$ は好ましくは0である。

【0094】

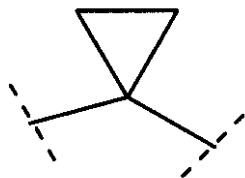
Sp、 $Y^0$ 、L、 $Y^1$ 及びZ:

式中：

Spが、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 及び

【0095】

【化 3 5】



【0096】

から選択されるスペーサー基であり；最も好ましくはSpが-CH<sub>2</sub>-であり；

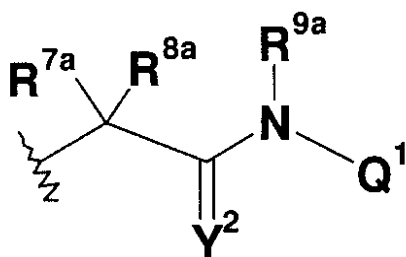
Y<sup>0</sup>が、O又はS；最も好ましくはOであり；

Lが、N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、NR<sup>N3</sup>-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、NR<sup>N3</sup>-NR<sup>N2</sup>-CO-R<sup>C</sup>、NR<sup>N4</sup>-NR<sup>N3</sup>-CO-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、NR<sup>N2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>C</sup>又はN(R<sup>N1</sup>)OR<sup>O</sup>であり（前記R<sup>N1</sup>（R<sup>N1</sup>、R<sup>N2</sup>及び／又はR<sup>N3</sup>で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）、及びR<sup>C</sup>は、任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい）；或いは

Lが、N(R<sup>5a</sup>)R<sup>6a</sup>（R<sup>5a</sup>はR<sup>N2</sup>と定義され、かつR<sup>6a</sup>が下記式であり；

【0097】

【化 3 6】

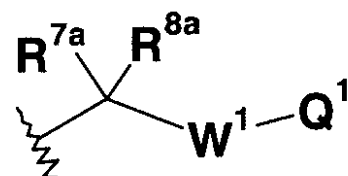


【0098】

又はR<sup>6a</sup>が下記式：

【0099】

【化 3 7】



【0100】

である）であり；

Y<sup>1</sup>が、O又はS；最も好ましくはOであり；

Zが、

a)OR<sup>O</sup>；

c)N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>；又は

g)NR<sup>N2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>C</sup>；

（R<sup>O</sup>及びR<sup>C</sup>は、任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよく；かつ

前記R<sup>N1</sup>（R<sup>N1</sup>及びR<sup>N2</sup>で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）は、任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい）

と定義され；或いは

Zが、N(R<sup>5b</sup>)R<sup>6b</sup>（R<sup>5b</sup>はR<sup>N2</sup>と定義され、かつR<sup>6b</sup>が下記式であり；

【0101】

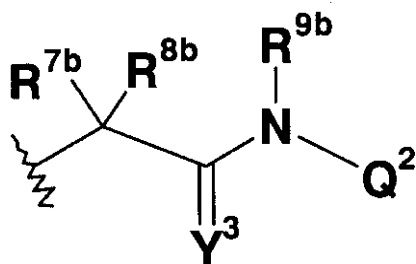
10

20

30

40

【化 3 8】



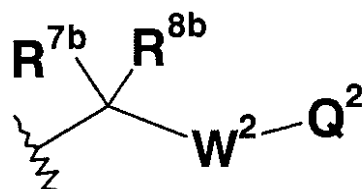
【 0 1 0 2】

10

又はR<sup>6b</sup>が下記式：

【 0 1 0 3】

【化 3 9】



【 0 1 0 4】

20

(式中、R<sup>7b</sup>、R<sup>8b</sup>、Y<sup>3</sup>、R<sup>9b</sup>、W<sup>2</sup>は、それぞれR<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、Y<sup>2</sup>、R<sup>9a</sup>、W<sup>1</sup>と定義され；かつQ<sup>2</sup>は、アリール、Het、(C<sub>1-6</sub>)アルキル-アリール、(C<sub>1-6</sub>)アルキル-Het、(C<sub>1-6</sub>)アルキル-CONH-アリール又は(C<sub>1-6</sub>)アルキル-CONH-Het（すべて任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい）であり、

或いはQ<sup>2</sup>はR<sup>160</sup>であり、

或いはQ<sup>2</sup>は、O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、S-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>2-4</sub>-アルケニル及びC<sub>2-4</sub>-アルキニル（すべて任意にR<sup>160</sup>で置換されていてもよい）から成る群より選択される）である、本発明の当該化合物が好ましい。

【 0 1 0 5】

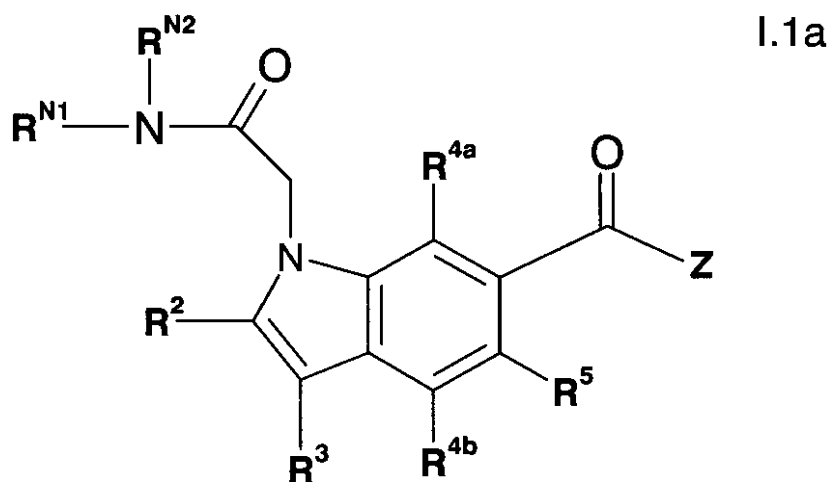
以下、この発明の好ましい群の化合物をさらに詳細に説明する。

30

この発明の好ましい第1群の化合物は、下記式I.1aで定義される。

【 0 1 0 6】

【化 4 0】



I.1a

40

【 0 1 0 7】

式中、R<sup>N1</sup>（R<sup>N1</sup>及びR<sup>N2</sup>で形成されるいずれのヘテロ環も含む）は任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよく；かつ

50

Zは、

a)  $OR^0$  ;

c)  $N(R^{N2})R^{N1}$  ; 又は

g)  $NR^{N2}-SO_2-R^C$  ;

( $R^0$ 及び $R^C$ は、任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく ; かつ

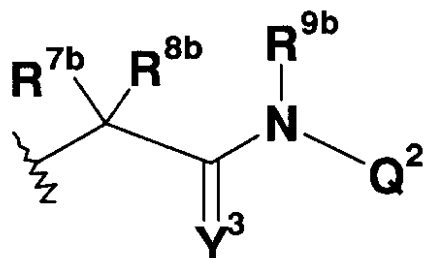
前記 $R^{N1}$  ( $R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む) は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい) と定義され ; 或いは

Zは、 $N(R^{5b})R^{6b}$  ( $R^{5b}$ が $R^{N2}$ と定義され、かつ $R^{6b}$ が下記式 :

【0108】

【化41】

10



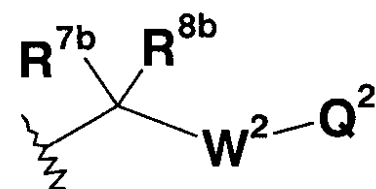
【0109】

又は $R^{6b}$ が下記式 :

20

【0110】

【化42】



【0111】

(式中、 $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $Y^3$ 、 $R^{9b}$ 、 $W^2$ は、それぞれ $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $Y^2$ 、 $R^{9a}$ 、 $W^1$ と定義され ; かつ  
 $Q^2$ は、アリール、Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-アリール、 $(C_{1-6})$ アルキル-Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-CONH-アリール又は $(C_{1-6})$ アルキル-CONH-Het (すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい) であり ;

30

或いは $Q^2$ は $R^{160}$ であり ;

或いは $Q^2$ は、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $S-C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ -アルケニル及び $C_{2-4}$ -アルキニル (すべて任意に $R^{160}$ で置換されていてもよい) から成る群より選択される) である) である。

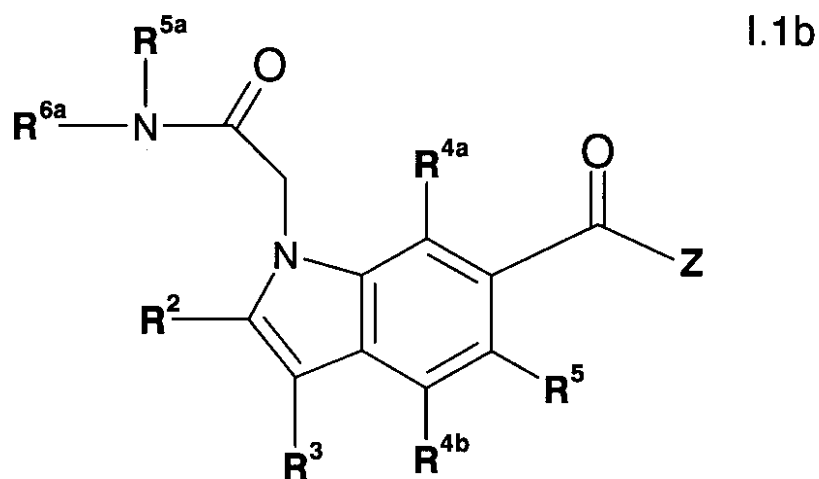
【0112】

この発明の好ましい第2群の化合物は、下記式I.1bで定義される。

【0113】

40

【化 4 3】



10

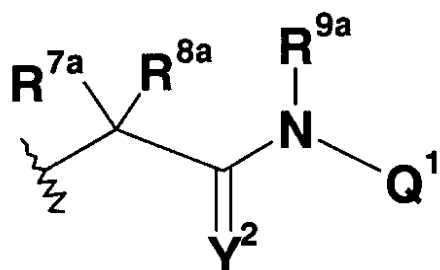
【 0 1 1 4】

式中、

R<sup>5a</sup>は、R<sup>N2</sup>と定義され；R<sup>6a</sup>は、下記式と定義され；

【 0 1 1 5】

【化 4 4】



20

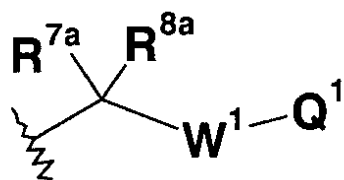
【 0 1 1 6】

30

又はR<sup>6a</sup>は、下記式：

【 0 1 1 7】

【化 4 5】



【 0 1 1 8】

40

(式中、R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、Y<sup>2</sup>、R<sup>9a</sup>、Q<sup>1</sup>、W<sup>1</sup>は前記定義どおりである)であり；

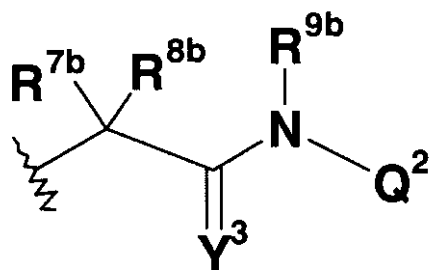
Zは、

a)OR<sup>0</sup>；c)N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>；又はg)NR<sup>N2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>C</sup>；(R<sup>0</sup>及びR<sup>C</sup>は任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよく；かつ前記R<sup>N1</sup>(R<sup>N1</sup>及びR<sup>N2</sup>で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)は、任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい)と定義され；或いはZが、N(R<sup>5b</sup>)R<sup>6b</sup>(R<sup>5b</sup>はR<sup>N2</sup>と定義され、かつR<sup>6b</sup>が下記式であり；

【 0 1 1 9】

50

【化 4 6】



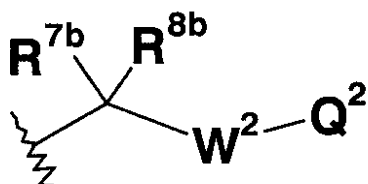
【 0 1 2 0】

10

又はR<sup>6b</sup>が下記式：

【 0 1 2 1】

【化 4 7】



【 0 1 2 2】

20

(式中、R<sup>7b</sup>、R<sup>8b</sup>、Y<sup>3</sup>、R<sup>9b</sup>、W<sup>2</sup>は、それぞれR<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、Y<sup>2</sup>、R<sup>9a</sup>、W<sup>1</sup>と定義され；かつQ<sup>2</sup>は、アリール、Het、(C<sub>1-6</sub>)アルキル-アリール、(C<sub>1-6</sub>)アルキル-Het、(C<sub>1-6</sub>)アルキル-CONH-アリール又は(C<sub>1-6</sub>)アルキル-CONH-Het（すべて任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい）であり；

或いはQ<sup>2</sup>はR<sup>160</sup>であり；

或いはQ<sup>2</sup>は、O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、S-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>2-4</sub>-アルケニル及びC<sub>2-4</sub>-アルキニル（すべて任意にR<sup>160</sup>で置換されていてもよい）から成る群より選択される）である）である。

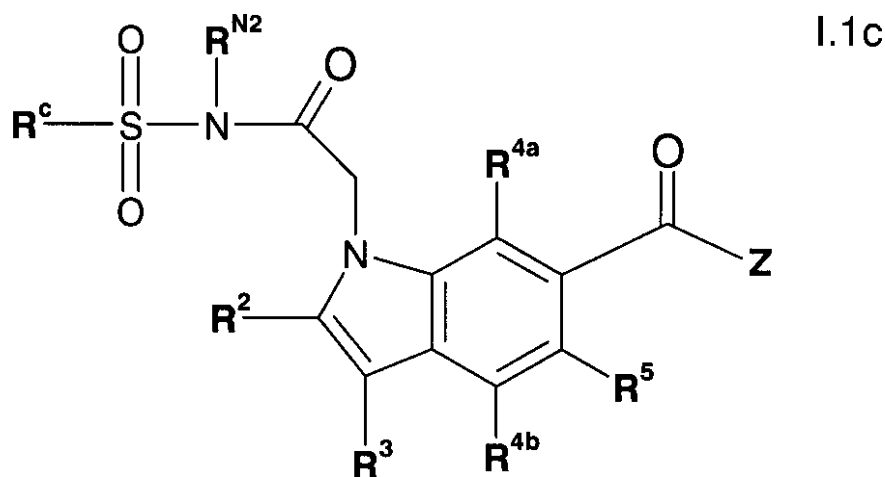
【 0 1 2 3】

この発明の好ましい第 3 群の化合物は、下記式I.1cで定義される。

30

【 0 1 2 4】

【化 4 8】



I.1c

40

【 0 1 2 5】

式中、R<sup>c</sup>は、任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよく；かつ

Zは、

a)OR<sup>0</sup>；

50

c)  $N(R^{N2})R^{N1}$  ; 又は

g)  $NR^{N2}-SO_2-R^C$  ;

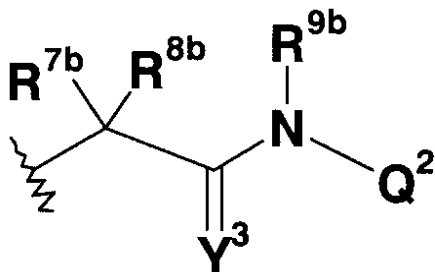
( $R^0$ 及び $R^C$ は、任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく ; かつ

前記 $R^{N1}$  ( $R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む) は、任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい) と定義され ; 或いは

Zは、 $N(R^{5b})R^{6b}$  ( $R^{5b}$ は $R^{N2}$ と定義され、かつ $R^{6b}$ が下記式であり :

【0126】

【化49】



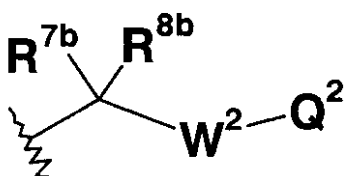
10

【0127】

又は $R^{6b}$ が下記式 :

【0128】

【化50】



20

【0129】

(式中、 $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $Y^3$ 、 $R^{9b}$ 、 $W^2$ は、それぞれ $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $Y^2$ 、 $R^{9a}$ 、 $W^1$ と定義され ; かつ  
 $Q^2$ は、アリール、Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-アリール、 $(C_{1-6})$ アルキル-Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-CONH-アリール又は $(C_{1-6})$ アルキル-CONH-Het (すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい) であり ;

30

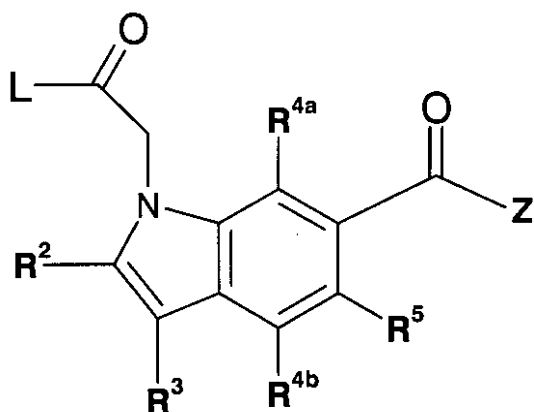
或いは $Q^2$ は $R^{160}$ であり ;

或いは $Q^2$ は、O- $C_{1-4}$ -アルキル、S- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ -アルケニル及び $C_{2-4}$ -アルキニル (すべて任意に $R^{160}$ で置換されていてもよい) から成る群より選択される) である) である。

この発明の好ましい第4群の化合物は、下記式I.1dで定義される。

【0130】

【化51】



I.1d

40

50

## 【0131】

式中、

Lは、 $OR^C$ 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 又は $N(R^{N1})OR^O$ から選択され；

前記 $R^{N1}$  ( $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 及び／又は $R^{N3}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)及び $R^C$ は、任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；

Zは、

a) $OR^O$ ；

c) $N(R^{N2})R^{N1}$ ；又は

g) $NR^{N2}-SO_2-R^C$ ；

10

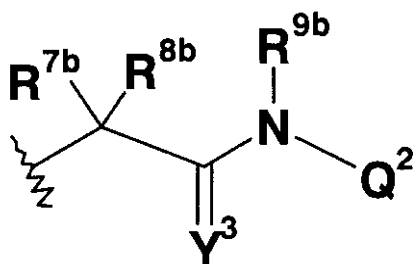
( $R^O$ 及び $R^C$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；かつ

前記 $R^{N1}$  ( $R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)は、任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい)と定義され；或いは

Zは、 $N(R^{5b})R^{6b}$  ( $R^{5b}$ は $R^{N2}$ と定義され、かつ $R^{6b}$ が下記式であり；

## 【0132】

## 【化52】



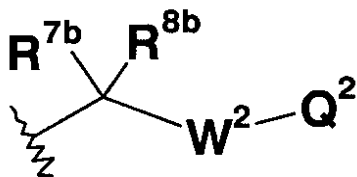
20

## 【0133】

又は $R^{6b}$ が下記式：

## 【0134】

## 【化53】



30

## 【0135】

(式中、 $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $Y^3$ 、 $R^{9b}$ 、 $W^2$ は、それぞれ $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $Y^2$ 、 $R^{9a}$ 、 $W^1$ と定義され；かつ

$Q^2$ は、アリール、Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-アリール、 $(C_{1-6})$ アルキル-Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-CONH-アリール又は $(C_{1-6})$ アルキル-CONH-Het (すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい)であり；

或いは $Q^2$ は $R^{160}$ であり；

40

或いは $Q^2$ は、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $S-C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ -アルケニル及び $C_{2-4}$ -アルキニル (すべて任意に $R^{160}$ で置換されていてもよい) から成る群より選択される)である)である。

## 【0136】

以下、前記好ましいと述べた基L及びZの当該好ましい定義をさらに詳細に述べる。

L:

$Y^O$ がO、S又は $NR^{11}$ の場合、Lは、さらに好ましくは

$N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、

$NR^{N2}-SO_2-R^C$ 又は $N(R^{N1})OR^O$ であり；ここで、

$R^{N2}$ 、 $R^{N3}$ 、 $R^{N4}$ は、それぞれ独立にH、メチル、 $(C_{2-4})$ アルキル、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル

50



又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキルであり；すべて任意にC<sub>1-3</sub>-アルキル、ハロゲン、カルボキシ又は(C<sub>1-4</sub>)アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記アルキル、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキル、好ましくはN-原子に直接結合していないそのC-原子は、任意にヒドロキシ、アミノ、-NH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>及び／又は-O-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)で置換されていてもよく；

R<sup>N1</sup>は、H、メチル、(C<sub>2-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、ベンジル、(C<sub>2-4</sub>)アルキル-フェニル、フェニル、Het又は(C<sub>1-4</sub>)アルキル-Hetであり；前記メチル、アルキル、及びシクロアルキル基はすべて任意にハロゲン、C<sub>1-3</sub>-アルキル、カルボキシ又は(C<sub>1-4</sub>)アルコキシカルボニル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、CON(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>で置換されていてもよく；及び／又は  
前記アルキル、及びシクロアルキル基、好ましくはN-原子に直接結合していないそのC-原子は、任意にヒドロキシ、アミノ、-NH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>及び／又は-O-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)で置換されていてもよく；かつ

a) Lが基N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>の場合、置換基R<sup>N1</sup>とR<sup>N2</sup>、又は

b) Lが基NR<sup>N3</sup>-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>の場合、置換基R<sup>N1</sup>とR<sup>N3</sup>若しくはR<sup>N1</sup>とR<sup>N2</sup>が、一緒に共有結合して5-、6-若しくは7-員飽和若しくは不飽和ヘテロ環（さらに1又は2個のヘテロ原子を有しうる）又は8-、9-、10-若しくは11-員飽和若しくは不飽和ヘテロ二環（さらに1、2若しくは3個のヘテロ原子を有しうる）を形成していてもよく（該ヘテロ原子はO、N、及びSから選択される）；かつ

Hetは、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4-、5-、6-若しくは7-員、好ましくは5-若しくは6-員単環式基（該単環式基にベンゼン環が縮合していてもよい）であり；かつ

前記フェニル基、ヘテロ環、ヘテロ二環又はHetは、任意に、以下の基：

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

- NO<sub>2</sub>、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

- (C<sub>1-4</sub>)アルキル、ヒドロキシ、O-(C<sub>1-4</sub>)アルキル、アミノ、-COOH、-COO(C<sub>1-4</sub>)アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、CON(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルフォリニル、N-チオモルフォリニル、N-ピペラジニル、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-OH、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-O-(C<sub>1-4</sub>)アルキル、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-COOH、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-COO(C<sub>1-4</sub>)アルキル、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-CONH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-CONH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-CON(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-アミノ、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-NH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>（該アルキル基はハロゲンで置換されていてもよく；かつ

該N-ピペラジニル-基は、C<sub>1-4</sub>-アルキル、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキルでN-置換されていてもよい）から選択される1～3個の置換基；

から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい。

### 【0137】

Y<sup>0</sup>がO、S又はNR<sup>11</sup>であり、かつLがN(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>である上述した好ましい場合では、置換基は、最も好ましくは以下の意味を有する。

R<sup>N2</sup>は、H、メチル、(C<sub>2-4</sub>)アルキル、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキルであり；すべて任意にC<sub>1-3</sub>-アルキル、ハロゲン、カルボキシ又は(C<sub>1-4</sub>)アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記アルキル、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキル、好ましくはN-原子に直接結合していないそのC-原子は、任意にヒドロキシ、アミノ、-NH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>及び／又は-O-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)で置換されていてもよく；

R<sup>N1</sup>は、メチル、(C<sub>2-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル、ベンジル、(C<sub>2-4</sub>)アルキル-フェニル、Het及び(C<sub>1-4</sub>)アルキル-Hetであり；該メチル及びアルキル基は、任意にC<sub>1-3</sub>-アルキル、ハロゲン、カルボキシ若しくは(C<sub>1-4</sub>)アルコキシカルボニル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、CON(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>で置換されていてもよく；及び／又は前記アルキル、好ましくはN-原子に直接結合していないそのC-

原子は、任意にヒドロキシ、アミノ、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 及び／又は $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ で置換されていてもよく；かつ

Hetは、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する飽和若しくは不飽和4-、5-、6-若しくは7-員、好ましくは5-若しくは6-員単環式基（該単環式基にベンゼン環が縮合していてもよい）であり；かつ

前記フェニル基、ヘテロ環、ヘテロ二環又はHetは、任意に、以下の基：

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；
- $\text{NO}_2$ 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び
- $(\text{C}_{1-4})$ アルキル、ヒドロキシ、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ アルキル、アミノ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルフォリニル、N-チオモルフォリニル、N-ピペラジニル、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-OH、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-O $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-COOH、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-COO $(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル-アミノ、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})$ 、 $-(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})_2$ （該アルキル基はハロゲンで置換されていてもよく；かつ

該N-ピペラジニル-基は、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $(\text{C}_{3-6})$ シクロアルキル又は $(\text{C}_{1-3})$ アルキル- $(\text{C}_{3-6})$ シクロアルキルでN-置換されていてもよい）から選択される1～3個の置換基；

から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい。

両 $\text{R}^{\text{N}2}$ 及び $\text{R}^{\text{N}1}$ がHでもよく、その場合Lは $-\text{NH}_2$ である。

#### 【0138】

後者の実施形態によれば、 $\text{R}^{\text{N}2}$ の非常に好ましい意味は、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル及びシクロプロピルメチル；特にH及びメチルから選択され；かつ

$\text{R}^{\text{N}1}$ は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、 $(\text{C}_{4-7})$ シクロアルキル、 $(\text{C}_{4-7})$ シクロアルキルメチル-、 $(\text{C}_{4-7})$ シクロアルキルエチル-、 $(\text{C}_{4-7})$ シクロアルケニル、 $(\text{C}_{4-7})$ シクロアルケニルメチル-、 $(\text{C}_{4-7})$ シクロアルケニルエチル-、HCy-、HCy-メチル-、HCy-エチル-、ベンジル-、フェニルエチル-、Hetアリール-メチル-及びHetアリール-エチル-から選択され、

ここで、

Hetアリールは、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する芳香族5若しくは6-員単環式基（ベンゼン環が縮合していてもよい）であり；かつ

HCyは、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4-、5-、6-若しくは7-員飽和若しくは一不飽和ヘテロ環式基である；かつ

すべての $(\text{C}_{4-7})$ シクロアルキル、 $(\text{C}_{4-7})$ シクロアルケニル、フェニル基、Hetアリール及びHCyは、任意に、以下の基：

- フッ素から選択される1～3個の置換基；
- 塩素、臭素、 $\text{NO}_2$ 、シアノから選択される置換基；及び
- メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1-3}$ -アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-3})$ アルキル、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})$ 、 $\text{CON}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})_2$ 、アミノ、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})_2$ から選択される1～3個の置換基；

から独立に選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；かつ

N-原子（基 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ の）に対して $\alpha$ -位のC-原子は、任意にメチル、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})_2$ 、カルボキシ、 $(\text{C}_{1-3})$ アルコキシカルボニル、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})$ 、 $\text{CON}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})_2$ で置換されていてもよく；及び／又は、好ましくは又は

N-原子（基 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ の）に対して $\beta$ -位のC-原子は、任意にヒドロキシ、 $\text{C}_{1-3}$ -アルコキシ、アミノ、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})$ 又は $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-アルキル})_2$ で置換されていてもよい。

この好ましい実施形態によれば、基Lの好ましい例は、以下のとおりである。

10

20

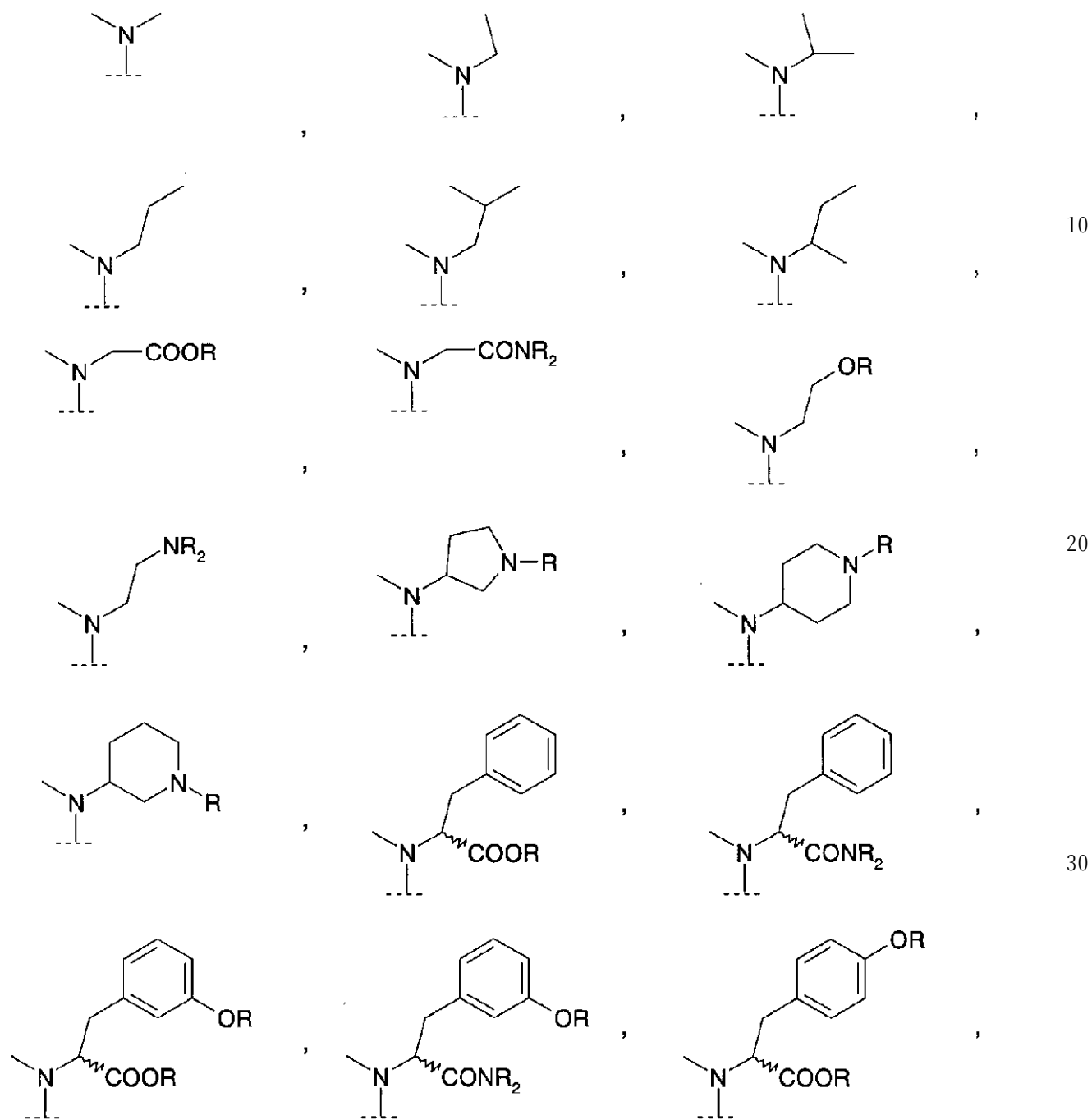
30

40

50

【 0 1 3 9 】

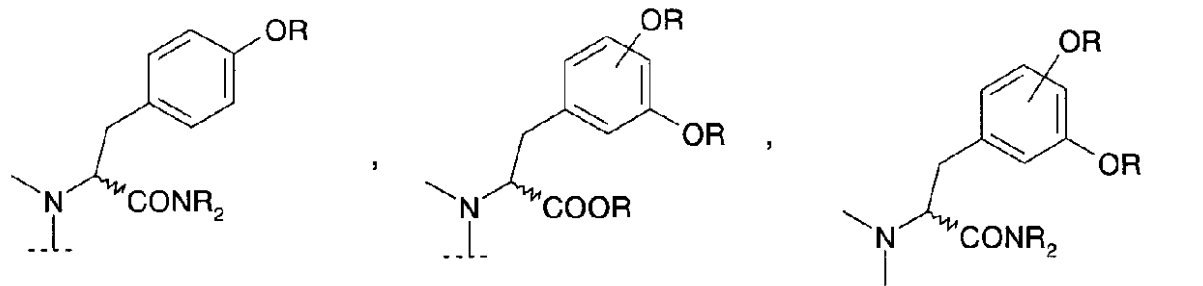
【 化 5 4 】



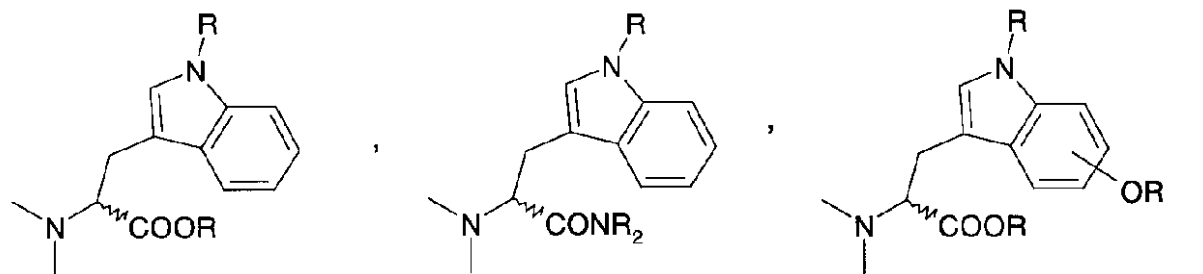
【 0 1 4 0 】

40

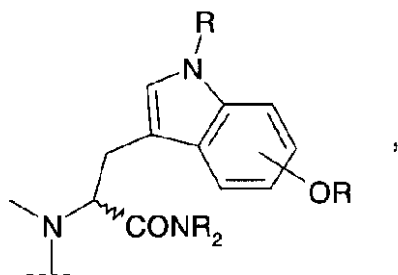
## 【化 5 5】



10



20



## 【0141】

式中、Rは、独立にH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル又はシクロプロピル；最も好ましくはH又はメチルである。

30

## 【0142】

$Y^0$ がO、S又は $NR^{11}$ であり、かつLが $N(R^{N2})R^{N1}$  ( $R^{N2}$ と $R^{N1}$ が一緒に共有結合してヘテロ環を形成している)である上述した好ましい場合、以下の意味が最も好ましい。

$R^{N2}$ と $R^{N1}$ が一緒に共有結合して、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、ホモピペリジン及びホモピペラジンから選択されるヘテロ環を形成し；

前記ピペラジン及びホモピペラジンは、 $C_{1-4}$ アルキル、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル又は $C_{1-4}$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキルでN-置換されていてもよく；かつ

前記ヘテロ環は、任意に $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル、HCy又は $C_{1-3}$ アルキル-HCyで一置換されていてもよく；ここで、HCyは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、ホモピペリジン及びホモピペラジンから選択され；かつ

40

前記ヘテロ環（任意のアルキル-、シクロアルキル-又はアルキルシクロアルキル基及び／又はHCy若しくは $C_{1-3}$ アルキル-HCy基を含みうる）は、任意に、以下の基：

- ハロゲン及び $(C_{1-4})$ アルキルから選択される1～3個の置換基；

-  $NO_2$ 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

- ヒドロキシ、O- $(C_{1-4})$ アルキル、アミノ、-COOH、-COO $(C_{1-4})$ アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH $(C_{1-4})$ アルキル、CON $(C_{1-4})$ アルキル<sub>2</sub>、-NH $(C_{1-6})$ アルキル、-N $(C_{1-6})$ アルキル<sub>2</sub>、- $(C_{1-4})$ アルキル-OH、- $(C_{1-4})$ アルキル-O- $(C_{1-4})$ アルキル、- $(C_{1-4})$ アルキル-COOH、- $(C_{1-4})$ アルキル-COO $(C_{1-4})$ アルキル、- $(C_{1-4})$ アルキル-CONH<sub>2</sub>、- $(C_{1-4})$ アルキル-CONH $(C_{1-4})$ ア

50

ルキル)、 $-(C_{1-4})$ アルキル- $CON(C_{1-4})_2$ 、 $-(C_{1-4})$ アルキル-アミノ、 $-(C_{1-4})$ アルキル- $NH(C_{1-4})$ 、 $-(C_{1-4})$ アルキル- $N(C_{1-4})_2$ から選択される1又は2個の置換基；

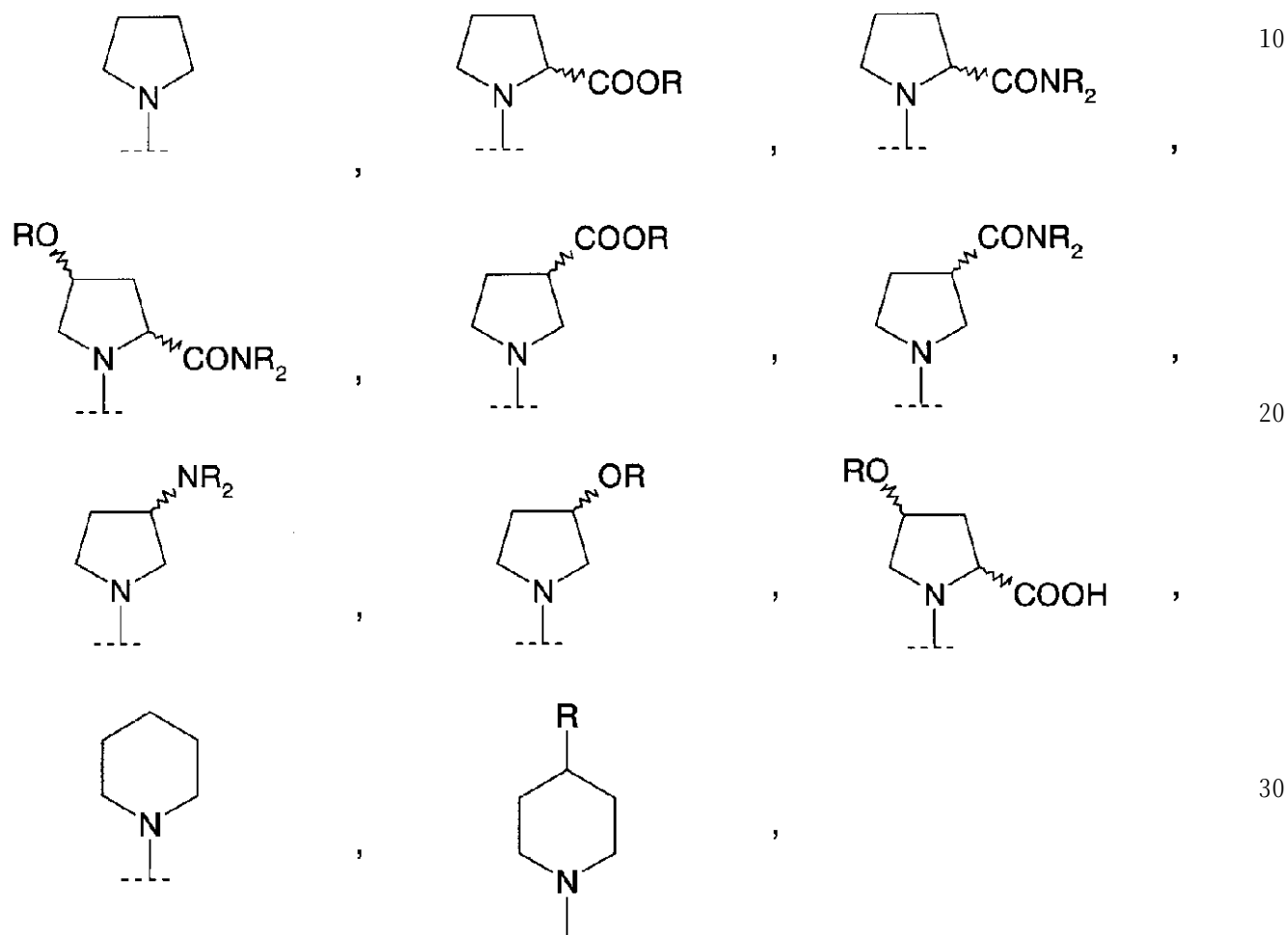
(前記アルキル基はハロゲンで置換されていてもよい)

から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい。

この好ましい実施形態によれば、基Lの好ましい例は、以下のとおりである。

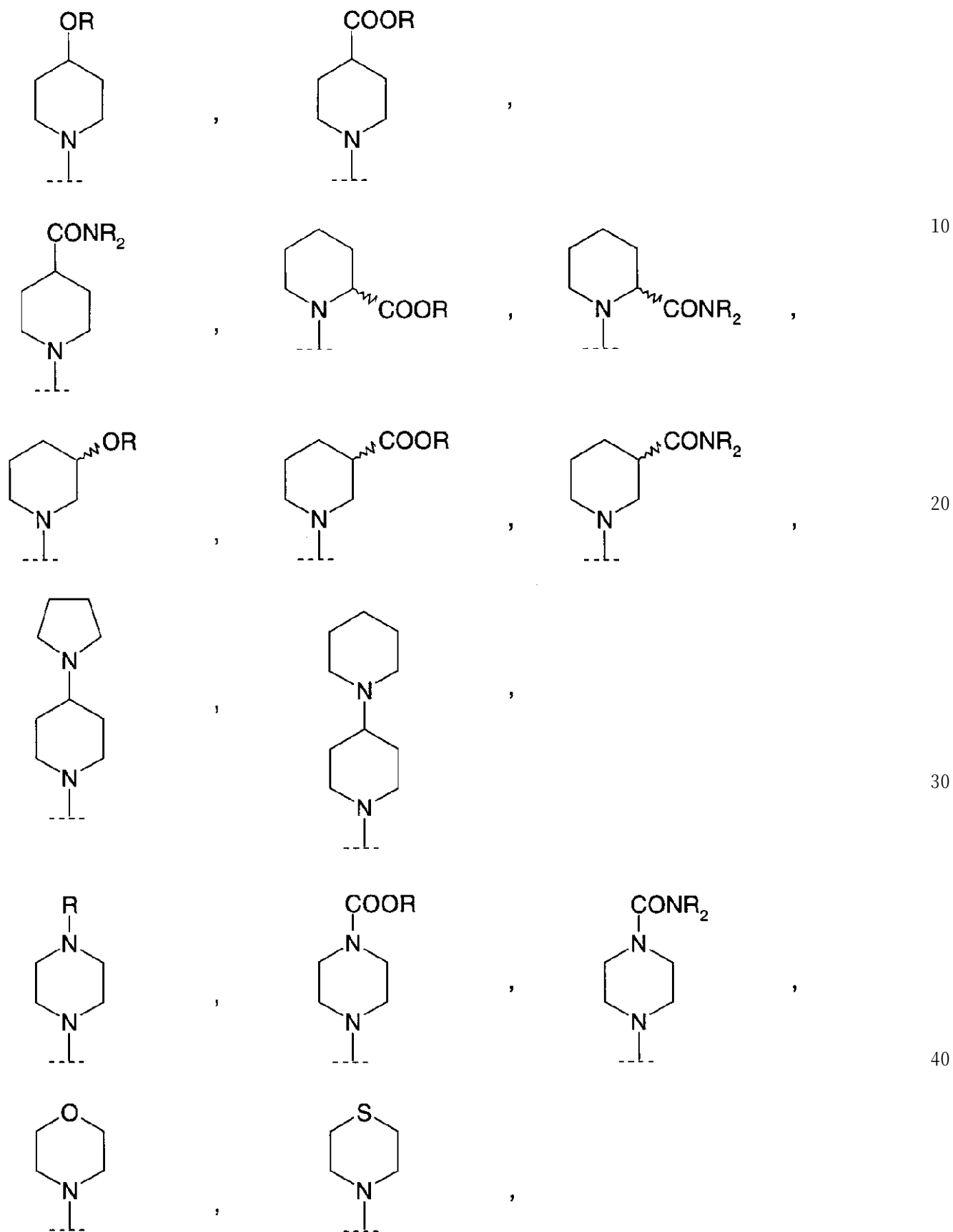
【0143】

【化56】



【0144】

【化 5 7】



【0145】

式中、各Rは、独立にH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル又はシクロプロピル；最も好ましくはH又はメチルである。

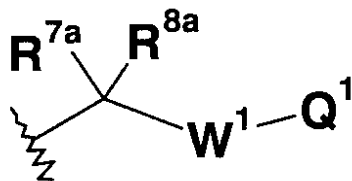
## 【0146】

$Y^0$ がOで、かつLが $OR^{6a}$ であるか或いは $Y^0$ がO又はSで、かつLが $N(R^{5a})R^{6a}$ である別の好ましい実施形態によれば、 $R^{5a}$ は $R^{N2}$ と定義され、かつ

$R^{6a}$ は、以下のサブ式によって定義される。

## 【0147】

## 【化58】



10

## 【0148】

(式中、

$R^{7a}$ は、H、COOH、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1-4</sub>)アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2-6</sub>)アルケニル、アリール、Het、(C<sub>1-4</sub>)アルキル-アリール、(C<sub>1-4</sub>)アルキル-Hetと定義され(すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい)；かつ

$R^{8a}$ は、H又は(C<sub>1-4</sub>)アルキルであり；或いは

$R^{7a}$ と $R^{8a}$ と一緒に共有結合して(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル又はO、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつ

20

Lが $N(R^{5a})R^{6a}$ の場合、 $R^{7a}$ 又は $R^{8a}$ のどちらかが $R^{5a}$ と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成していてもよく、前記シクロアルキル又はヘテロ環は、任意に $R^{150}$ で置換されていてもよく；かつ

$W^1$ は、

a)単結合；

b)-CH<sub>2</sub>-；

c)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-；及び

d)-CH=CH-；

(ここで、b)、c)及びd)のアルキレン及びアルケニレン基は(C<sub>1-3</sub>)アルキルで置換されていてもよい)；

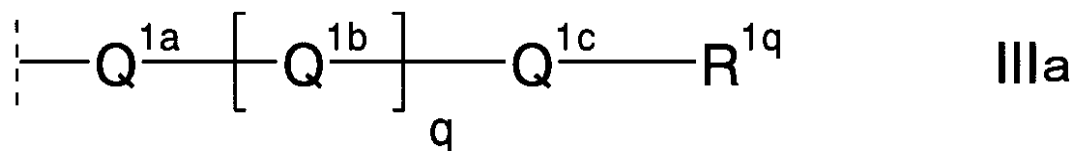
30

から選択され；

$Q^1$ は、下記サブ式IIIaの基：

## 【0149】

## 【化59】



## 【0150】

40

(式中、

$Q^{1a}$ は、アリール、Hetアリール、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-アリール又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-Hetアリールであり；

$Q^{1b}$ は、フェニル又はHetアリールであり；

$Q^{1c}$ は、結合、O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、S-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>2-4</sub>-アルケニル又はC<sub>2-4</sub>-アルキニルであり；かつ

$R^{1q}$ は、H、CN、COOR<sup>161</sup>、CON(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>、OR<sup>161</sup>、SR<sup>161</sup>、-NHCO R<sup>162</sup>、-NH-CO-COOR<sup>161</sup>、-NH-CO-CON(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、CONHSO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>C</sup>、テトラゾール、トリアゾール及びCONHSO<sub>2</sub>N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>から選択され；

$q$ は、0又は1であり；

50

ここで、各アリーール、フェニル、Hetアリーール、アルキル、アルケニル及び／又はアルキニル基は、任意に $R^{160}$ で置換されていてもよく；かつ

Hetアリーールは、O、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する芳香族5-若しくは6-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を有する8-、9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環である）である。）

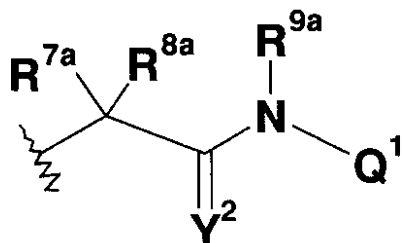
【0151】

$Y^0$ がOで、かつLが $OR^{6a}$ であるか或いは $Y^0$ がO又はSで、かつLが $N(R^{5a})R^{6a}$ で、 $R^{5a}$ が $R^{N2}$ と定義され、かつ

$R^{6a}$ が下記式と定義される別の上記好ましい実施形態によれば、

【0152】

【化60】



【0153】

置換基は、最も好ましくは以下の意味の1つを有する。

$R^{7a}$ 及び $R^{8a}$ は、それぞれ独立に $R^0$ と定義され（前記 $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；或いは

$R^{7a}$ と $R^{8a}$ が一緒に共有結合して第2の $(C_{3-7})$ シクロアルキル又はO、N及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつLが $N(R^{5a})R^{6a}$ の場合、 $R^{7a}$ 又は $R^{8a}$ のどちらかが $R^{5a}$ と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；前記シクロアルキル又はヘテロ環は、任意に $R^{150}$ で置換されていてもよく；かつ

$Y^2$ は、O又はSであり；

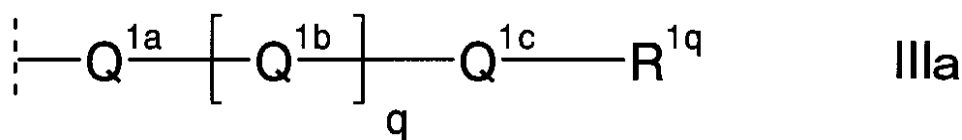
$R^{9a}$ は $R^0$ と定義され（前記 $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；或いは

$R^{9a}$ が $R^{7a}$ 又は $R^{8a}$ のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；

$Q^1$ は、下記サブ式IIIaの基であり；

【0154】

【化61】



【0155】

（式中

$Q^{1a}$ は、アリーール、Hetアリーール、 $(C_{1-3})$ アルキル-アリーール又は $(C_{1-3})$ アルキル-Hetアリーールであり；

$Q^{1b}$ は、フェニル又はHetアリーールであり；

$Q^{1c}$ は、結合、O- $C_{1-4}$ -アルキル、S- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ -アルケニル又は $C_{2-4}$ -アルキニルであり；かつ

$R^{1q}$ は、H、CN、 $COOR^{161}$ 、 $CON(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $-N(R^{162})_2$ 、 $OR^{161}$ 、 $SR^{161}$ 、 $-NHCOR^{162}$ 、 $-NH-CO-COOR^{161}$ 、 $-NH-CO-CON(R^{162})_2$ 、 $NHSO_2R^C$ 、 $CONHSO_2R^C$ 、 $SO_2NHCOR^C$ 、テトラゾール、トリアゾール及び $CONHSO_2N(R^{162})_2$ から選択され；

qは0又は1である）；

ここで、各アリーール、フェニル、Hetアリーール、アルキル、アルケニル及び／又はアル

10

20

30

40

50



キニル基は、任意に $R^{160}$ で置換されていてもよく；かつ

Hetアリアルは、O、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する芳香族5-若しくは6-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する8-、9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環である。

#### 【0156】

Z:

1つの好ましい実施形態によれば、Zは $OR^0$ と定義され、 $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい。

このZが $OR^0$ である実施形態では、好ましくは以下の意味を有する。

$R^0$ は、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $C_{1-3}$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{2-6})$ アルケニル、 $(C_{1-3}$ アルキル)フェニル、 $(C_{1-3})$ アルキル-ピリジニルであり、前記アルキル、アルキル-シクロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキル-フェニル又はアルキル-ピリジニルは、任意に、以下の基：

- 1、2又は3個のフッ素置換基；及び

- 塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $CF_3$ 、 $COOR^{161}$ 、 $SO_2R^{161}$ 、 $OR^{161}$ 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $NR^{162}COR^{162}$ 又は $CON(R^{162})_2$  ( $R^{161}$ 及び各 $R^{162}$ は独立にH、 $(C_{1-4})$ アルキル、 $(C_{3-7})$ シクロアルキル又は $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-7})$ シクロアルキルであり；或いは両 $R^{162}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している)から選択される置換基；

から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

この実施形態の最も好ましいZの意味はOHである。

#### 【0157】

別の好ましい実施形態によれば、Zは $N(R^{N2})R^{N1}$ であり、ここで、 $R^{N1}$  ( $R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい。

この実施形態で $R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ の好ましい意味は以下のとおりである。

$R^{N2}$ は、H、メチル、 $(C_{2-4})$ アルキル、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル又は $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキルであり、すべて任意に $C_{1-3}$ -アルキル、ハロゲン、カルボキシ又は $(C_{1-4})$ アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記アルキル、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキル、好ましくはN-原子に直接結合していないそのC-原子は、任意にヒドロキシ、アミノ、 $-NH(C_{1-4}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 及び／又は $-O-(C_{1-4}$ -アルキル)で置換されていてもよく；それによって、 $R^{N2}$ は最も好ましくはHであり；かつ

$R^{N1}$ は、メチル、 $(C_{2-6})$ アルキル、 $(C_{1-4})$ アルキル-フェニル又は $(C_{1-4})$ アルキル-Hetであり、すべてのメチル及びアルキル基は任意に $C_{1-3}$ -アルキル、ハロゲン、カルボキシ若しくは $(C_{1-4})$ アルコキシカルボニル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4}$ -アルキル)、 $CON(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；及び／又は前記アルキル、好ましくはN-原子に直接結合していないそのC-原子は、任意にヒドロキシ、アミノ、 $-NH(C_{1-4}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 及び／又は $-O-(C_{1-4}$ -アルキル)で置換されていてもよく；かつ

ここで、Hetは、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4-、5-、6-若しくは7-員、好ましくは5-若しくは6-員単環式基（該単環式基にベンゼン環が縮合していてもよい）であり；かつ

前記フェニル基、ヘテロ環、ヘテロ二環又はHetは、任意に、以下の基：

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

-  $NO_2$ 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

-  $(C_{1-4})$ アルキル、ヒドロキシ、 $O-(C_{1-4})$ アルキル、アミノ、 $-COOH$ 、 $-COO(C_{1-4})$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4}$ -アルキル)、 $CON(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルフォリニル、N-チオモルフォリニル、N-ピペラジニル、 $-(C_{1-4})$ アルキル-OH、 $-(C_{1-4})$ アルキル-O- $(C_{1-4})$ アルキル、 $-(C_{1-4})$ アルキル- $COOH$ 、 $-(C_{1-4})$ アルキル- $COO(C_{1-4})$ アルキル、 $-(C_{1-4})$ アルキル- $CONH_2$ 、 $-(C_{1-4})$

-<sub>4</sub>)アルキル-CONH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-CON(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-アミノ、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-NH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-(C<sub>1-4</sub>)アルキル-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>から選択される1~3個の置換基 (該アルキル基はハロゲンで置換されていてもよく；かつ

該N-ピペラジニル-基はC<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル又はC<sub>1-3</sub>-アルキル-C<sub>3-6</sub>-シクロアルキルでN-置換されていてもよい)；

から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0158】

ZがN(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>と定義されるこの実施形態でR<sup>N1</sup>及びR<sup>N2</sup>の最も好ましい意味は以下のとおりである。

R<sup>N2</sup>は、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピルであり、すべて任意にメチル、フッ素、塩素、カルボキシル若しくはメトキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記エチル、n-プロピル又はi-プロピル、好ましくはN-原子に直接結合していないそのC-原子は、任意にヒドロキシ、アミノ、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び／又は-O-(CH<sub>3</sub>)で置換されていてもよく；

R<sup>N1</sup>は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ベンジル、フェニルエチル、ピリジニルメチル又はピリジニルエチルであり；前記メチル、エチル、n-プロピル、及びi-プロピル基は任意にフッ素、塩素、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、カルボキシ、メトキシカルボニル、CONH<sub>2</sub>、CONH(CH<sub>3</sub>)、CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>で置換されていてもよく；及び／又は前記エチル、n-プロピル又はi-プロピル、好ましくはN-原子に直接結合していないそのC-原子は、任意にヒドロキシ、アミノ、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び／又は-O-CH<sub>3</sub>で置換されていてもよく；かつ

ここで、前記フェニル及びピリジニル基は、任意に、以下の基：

- ハロゲンから選択される1、2又は3個の置換基；
- NO<sub>2</sub>、シアノ、アジドから選択される置換基；及び
- メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、-COOH、-COOCH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONH(CH<sub>3</sub>)、CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、アミノ、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OHから選択される1、2又は3個の置換基；

から独立に選択される1、2又は3個の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0159】

後者の実施形態では、R<sup>N2</sup>は、好ましくはH、メチル又はエチル、最も好ましくはHであり、かつR<sup>N1</sup>は、好ましくはベンジル又はフェニルエチルであり、両方とも任意にメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、フッ素、塩素、カルボキシ、メトキシカルボニル、CONH<sub>2</sub>、CONH(CH<sub>3</sub>)、CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>で置換されていてもよく；かつ該フェニル基で、任意に、以下の基：

- ハロゲンから選択される1、2又は3個の置換基；
- NO<sub>2</sub>、シアノ、アジドから選択される置換基；及び
- メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、-COOH、-COOCH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONH(CH<sub>3</sub>)、CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、アミノ、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OHから選択される1、2又は3個の置換基；

から独立に選択される1、2又は3個の置換基で置換されていてもよい。

従って、この実施形態のZの最も好ましい意味は、以下のとおりであり：

#### 【0160】

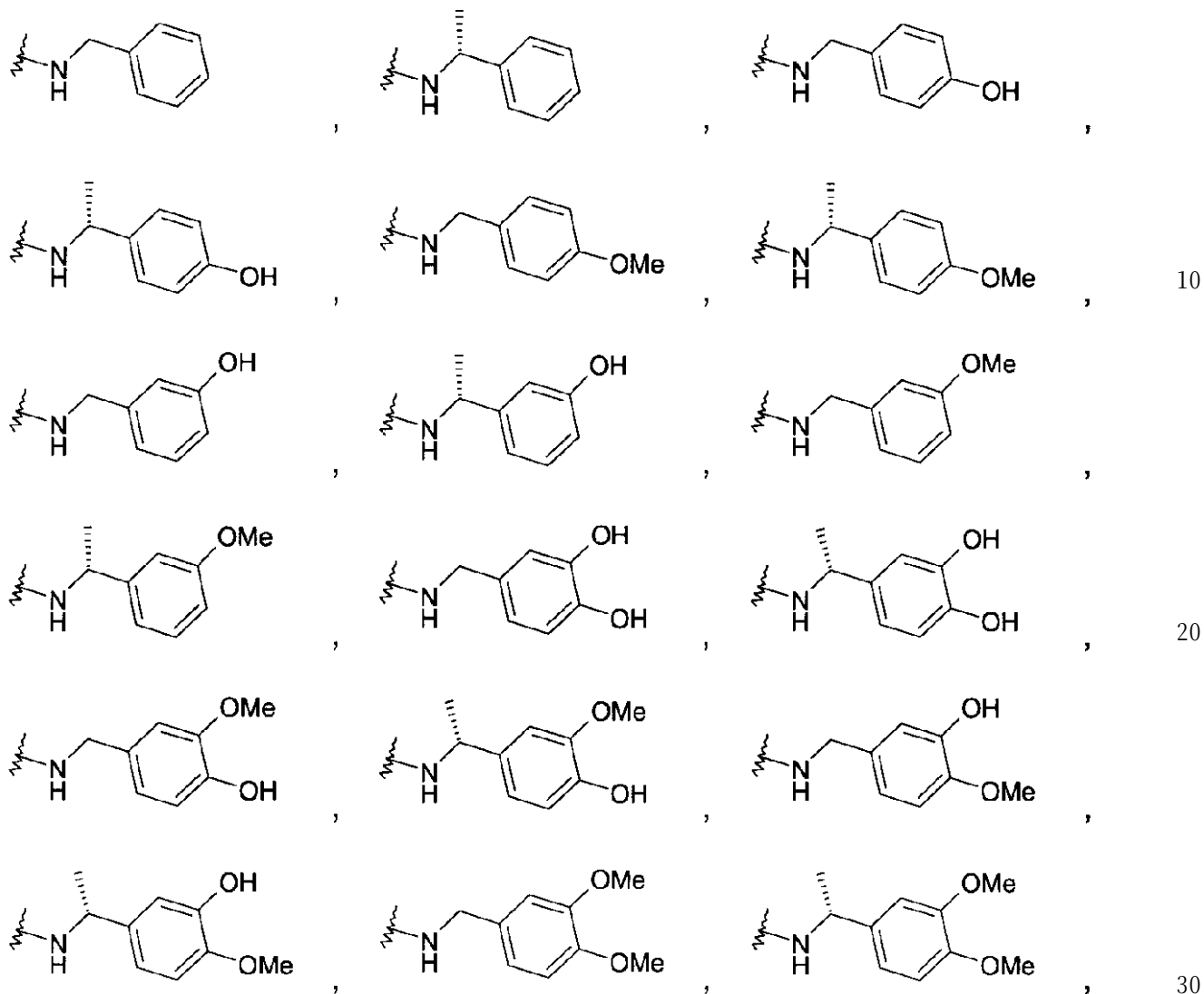
10

20

30

40

## 【化 6 2】



## 【0161】

ここで、フェニル基がOMe及び／又はOHで2箇所置換されている当該基が、非常に最も好ましい基である。

## 【0162】

別の好ましい実施形態によれば、Zは $\text{NR}^{\text{N}2}\text{-SO}_2\text{-R}^{\text{C}}$ 又は $\text{NR}^{\text{N}2}\text{-CO-R}^{\text{C}}$ と定義され、 $\text{R}^{\text{N}2}$ 及び $\text{R}^{\text{C}}$ は、好ましくは以下のように定義される。

$\text{R}^{\text{N}2}$ は、H、 $(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 $(\text{C}_{3-6})$ シクロアルキル又は $(\text{C}_{1-3})$ アルキル- $(\text{C}_{3-6})$ シクロアルキル、特にHであり；かつ

$\text{R}^{\text{C}}$ は、 $(\text{C}_{1-6})$ アルキル、 $(\text{C}_{3-6})$ シクロアルキル、 $(\text{C}_{1-3})$ アルキル- $(\text{C}_{3-6})$ シクロアルキル、 $(\text{C}_{2-6})$ アルケニル、フェニル、ナフチル、Het、 $(\text{C}_{1-3})$ アルキル-フェニル、 $(\text{C}_{1-3})$ アルキル-ナフチル、 $(\text{C}_{1-3})$ アルキル-Hetであり、前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アルケニル、フェニル、ナフチル、Het、アルキル-フェニル、アルキル-ナフチル、又はアルキル-Hetは、すべて任意に $\text{R}^{60}$ から選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい。

## 【0163】

この実施形態では、 $\text{R}^{\text{C}}$ の好ましい意味は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、チオモルフォリン、ピペラジン、フェニル、ナフチル、ベンジル、チオフエン、フラン、ピロール、イ

10

20

30

40

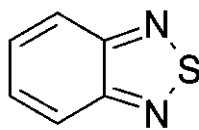
50

ミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ジアゼピン、アゼピン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、プリン、プテリジノン、

【0164】

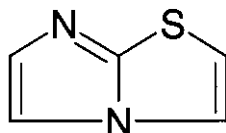
【化63】

2,1,3-ベンゾチアジアゾール



, 及び

イミダゾ[2,1-B][1,3]チアゾール



;

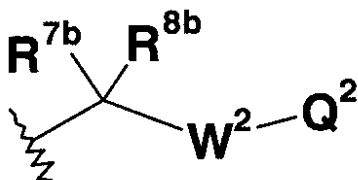
【0165】

であり、すべて任意に、 $R^{60}$ 、特にOH、CN、ハロゲン、ニトロ、 $(C_{1-3})$ アルキル、 $O(C_{1-3})$ アルキル、カルボキシル、 $COO(C_{1-3})$ アルキル、アミノ、 $NH(C_{1-3})$ アルキル、 $N((C_{1-3})$ アルキル) $_2$ 、 $NHCO(C_{1-3})$ アルキル（該アルキル基は任意にハロゲンで置換されていてもよい）から選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。

Zが $OR^{6b}$ 又は $N(R^{5b})R^{6b}$ で、 $R^{5b}$ が $R^{N2}$ と定義され、かつ $R^{6b}$ が下記式：

【0166】

【化64】



【0167】

である、別の好ましい実施形態によれば、  
式中：

$R^{7b}$ は、H、COOH、CONH $_2$ 、 $(C_{1-6})$ アルキル、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{1-4})$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{2-6})$ アルケニル、アリール、Het、 $(C_{1-4})$ アルキル-アリール、 $(C_{1-4})$ アルキル-Hetと定義され、すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；かつ

$R^{8b}$ がH又は $(C_{1-4})$ アルキルであり；或いは

$R^{7b}$ と $R^{8b}$ と一緒に共有結合して第2の $(C_{3-7})$ シクロアルキル又はO、N及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつ

Zが $N(R^{5b})R^{6b}$ の場合、 $R^{7b}$ 又は $R^{8b}$ のどちらかが $R^{5b}$ と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環（前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい）を形成していてもよく；かつ

$W^2$ は、以下：

a) 単結合；

b)  $-CH_2-$ ；

c)  $-CH_2-CH_2-$ ；及び

d)  $-CH=CH-$ ；

（ここで、b)、c)及びd)のアルキレン及びアルケニレン基は $(C_{1-3})$ アルキルで置換されていてもよい）から選択され；

$Q^2$ は、下記サブ式IIIbの基である。

10

20

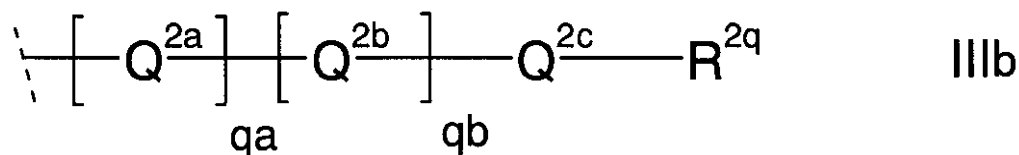
30

40

50

【0168】

【化65】



【0169】

(式中、

10

$\text{Q}^{2a}$ は、アリール、Hetアリール、 $(\text{C}_{1-3})$  アルキル-アリール又は $(\text{C}_{1-3})$ アルキル-Hetアリールであり；

$\text{Q}^{2b}$ は、フェニル又はHetアリールであり；

$\text{Q}^{2c}$ は、結合、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{2-4}$ -アルケニル又は $\text{C}_{2-4}$ -アルキニルであり、前記 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{2-4}$ -アルケニル又は $\text{C}_{2-4}$ -アルキニルは任意に $\text{R}^{170}$ で置換されていてもよく；

ここで、 $\text{R}^{170}$ はH或いは以下の基：

- ハロゲンから選択される1、2、又は3個の置換基；

-  $(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 $(\text{C}_{1-4})$ アルコキシ、 $(\text{C}_{3-5})$ シクロアルキル、又はシアノから選択される各置換基の1又は2個 ( $(\text{C}_{1-4})$ アルキルは任意に1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい)；

20

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義され；かつ

$\text{R}^{2q}$ は、H、CN、 $\text{COOR}^{161}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{OR}^{161}$ 、 $\text{SR}^{161}$ 、 $-\text{NHCO}$   $\text{R}^{162}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOR}^{161}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{R}^C$ 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^C$ 、 $\text{SO}_2\text{NHCOR}^C$ 、テトラゾール、トリアゾール及び $\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ から選択され；

$qa$ は、0又は1であり；

$qb$ は、0又は1であり；

ここで、各アリール、フェニル、Hetアリール、アルキル、アルケニル及び／又はアルキニル基は任意に $\text{R}^{160}$ で置換されていてもよく；かつ

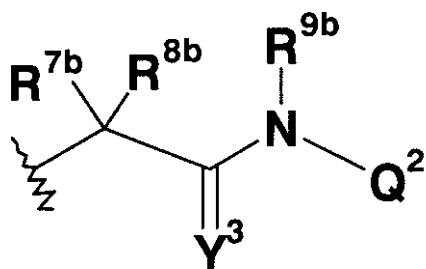
Hetアリールは、O、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する芳香族5-若しくは6-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を有する9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環である。) 30

最も好ましくは指数 $qa$ は1である。

Zが $\text{OR}^{6b}$ 又は $\text{N}(\text{R}^{5b})\text{R}^{6b}$ で、 $\text{R}^{5b}$ が $\text{R}^{N2}$ と定義され、かつ $\text{R}^{6b}$ が下記式：

【0170】

【化66】



40

【0171】

である、別の上述した好ましい場合、

置換基は、最も好ましくは以下の意味の1つを有する：

$\text{R}^{7b}$ 及び $\text{R}^{8b}$ は、それぞれ独立に $\text{R}^0$ と定義され (前記 $\text{R}^0$ は任意に $\text{R}^{60}$ で置換されていてもよい)；或いは

$\text{R}^{7b}$ と $\text{R}^{8b}$ が一緒に共有結合して $(\text{C}_{3-7})$ シクロアルキル又はO、N及びSから選択される1~ 50

3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；

或いはZがN(R<sup>5b</sup>)R<sup>6b</sup>の場合、R<sup>7b</sup>又はR<sup>8b</sup>のどちらかがR<sup>5b</sup>と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意にR<sup>150</sup>で置換されていてもよく；かつ

Y<sup>3</sup>は、O又はSであり；

R<sup>9b</sup>は、R<sup>0</sup>と定義され、前記R<sup>0</sup>は任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよく；或いは

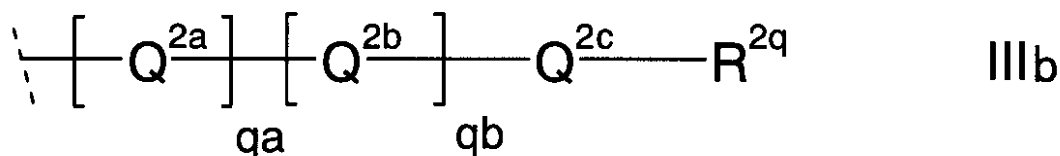
R<sup>9b</sup>は、R<sup>7b</sup>又はR<sup>8b</sup>のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；

Q<sup>2</sup>は、下記サブ式IIIbの基である。

【0172】

【化67】

10



【0173】

(式中、

Q<sup>2a</sup>は、アリール、Hetアリール、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-アリール又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-Hetアリールであり；

20

Q<sup>2b</sup>は、フェニル又はHetアリールであり；

Q<sup>2c</sup>は、結合、O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、S-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>2-4</sub>-アルケニル又はC<sub>2-4</sub>-アルキニルであり、前記O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、S-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>2-4</sub>-アルケニル又はC<sub>2-4</sub>-アルキニルは、任意にR<sup>170</sup>で置換されていてもよく；

ここで、R<sup>170</sup>はH或いは以下の基：

- ハロゲンから選択される1、2、又は3個の置換基；

- (C<sub>1-4</sub>)アルキル、(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、(C<sub>3-5</sub>)シクロアルキル、又はシアノから選択される1又は2個の各置換基 ((C<sub>1-4</sub>)アルキルは任意に1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい)；

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義され；かつ

30

R<sup>2q</sup>は、H、CN、COOR<sup>161</sup>、CON(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>、OR<sup>161</sup>、SR<sup>161</sup>、-NHCO R<sup>162</sup>、-NH-CO-COOR<sup>161</sup>、-NH-CO-CON(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、CONHSO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>C</sup>、テトラゾール、トリアゾール及びCONHSO<sub>2</sub>N(R<sup>162</sup>)<sub>2</sub>から選択され；

qaは、0又は1であり；

qbは、0又は1であり；

ここで、各アリール、フェニル、Hetアリール、アルキル、アルケニル及び／又はアルキニル基は任意にR<sup>160</sup>で置換されていてもよく；かつ

Hetアリールは、O、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する芳香族5-若しくは6-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を有する9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環である。)

40

最も好ましくは、指数qaは1である。

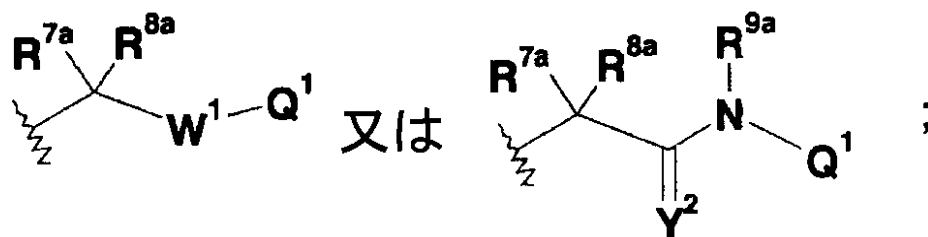
【0174】

以下、L若しくはZのどちらか、又はLとZの両方が以下のように定義される場合の好ましい基及び置換基について述べる。

LがOR<sup>6a</sup>又はN(RN<sub>2</sub>)R<sup>6a</sup>であり、R<sup>6a</sup>が、下記式：

【0175】

【化 6 8】



【0176】

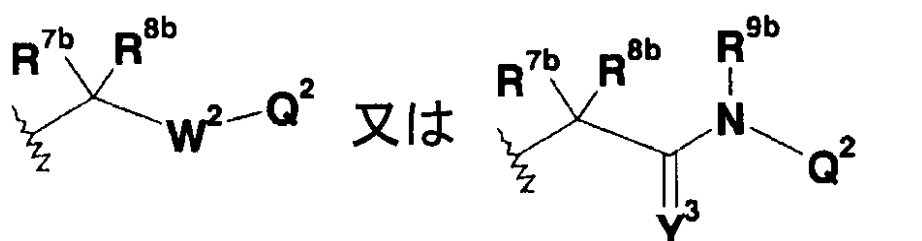
10

であり；

Zが $OR^{6b}$ 又は $N(RN_2)R^{6b}$ であり、 $R^{6b}$ が、下記式：

【0177】

【化 6 9】



20

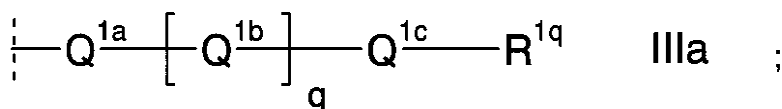
【0178】

であり；

ここで、 $Q^1$ は下記式と定義され、

【0179】

【化 7 0】



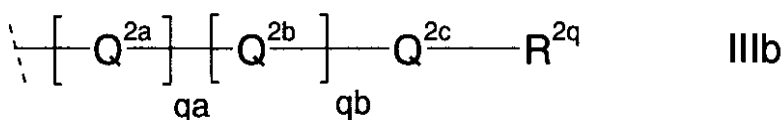
30

【0180】

 $Q^2$ は下記式と定義される。

【0181】

【化 7 1】



【0182】

40

最も好ましくは、 $W^1$ と $W^2$ の一方又は $W^1$ と $W^2$ の両方が単結合を意味する。

$R^{7a}$ と $R^{7b}$ の一方又は $R^{7a}$ と $R^{7b}$ の両方の好ましい意味は、H、COOH、CONH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1-4</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル、Hetアリール又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-Hetアリール（該アルキル、シクロアルキル基及びHetアリール基は任意に $R^{160}$ で置換されていてもよい）である。

 $R^{7a}$ と $R^{7b}$ の一方又は $R^{7a}$ と $R^{7b}$ の両方の好ましい意味は、H及びCH<sub>3</sub>である。

さらに、 $R^{7a}$ と $R^{8a}$ 及び／又は $R^{7b}$ と $R^{8b}$ が一緒に共有結合して第2の(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル又はO、N及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成している（前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に $R^{160}$ 、好ましくはヒドロキシ、(C<sub>1-3</sub>)アルキル、CO(C<sub>1-3</sub>)アルキル及びSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>)アルキルから選択される1～3個の置

50

換基で置換されていてもよい) ことが好ましい。

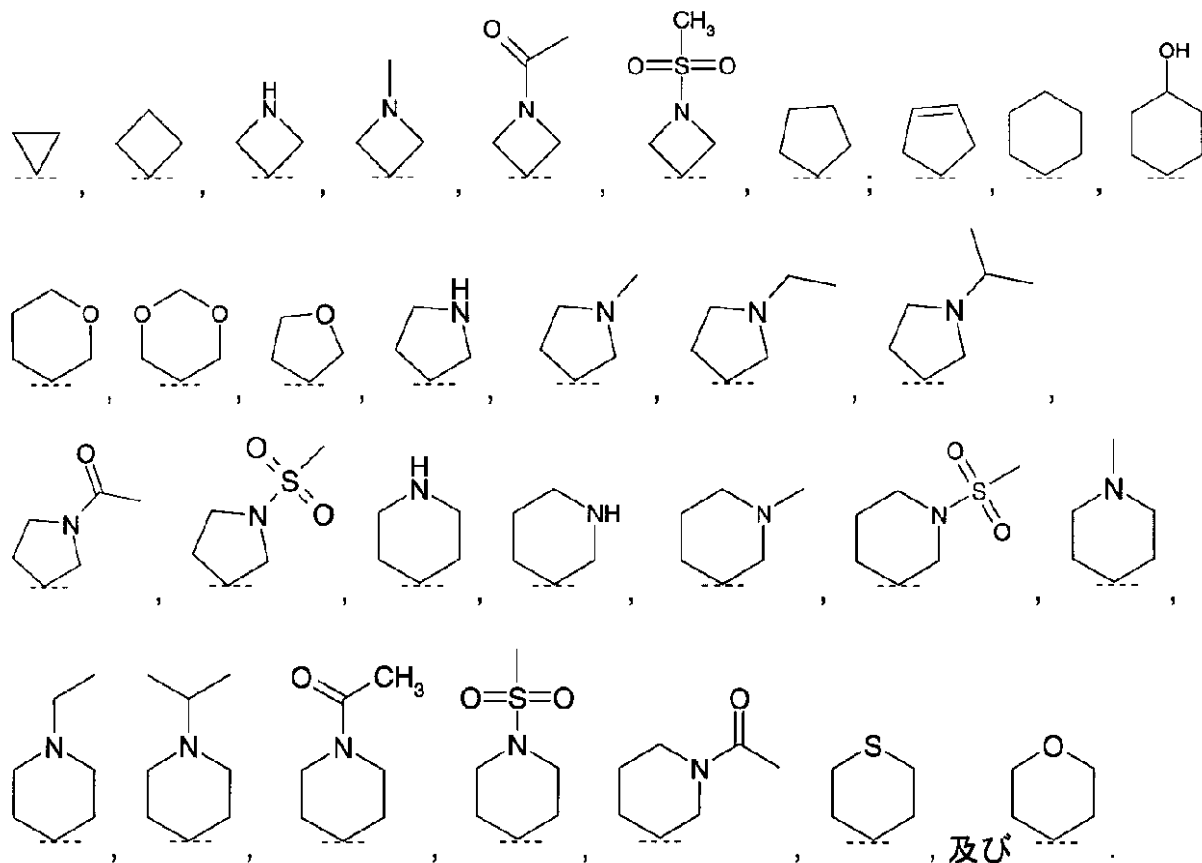
【0183】

前記実施形態によれば、 $R^{7a}$ 及び $R^{7b}$ は、それぞれ独立に、好ましくは $\text{COOH}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、2-メチルプロピル、ヒドロキシ-メチル、1-ヒドロキシ-エチル、アミノ-メチル、1-アミノ-エチル、2-ヒドロキシ-エチル、2-メチルチオ-エチル、2-アミノ-エチル、2-(ジメチルアミノ)-エチル及びチアゾリル(該チアゾリル基は任意に $R^{160}$ で置換されていてもよい)から選択され；或いは

$R^{7b}$ と $R^{8b}$ と一緒に共有結合して、好ましくは以下の基から選択される環式基を形成している。

【0184】

【化72】



10

20

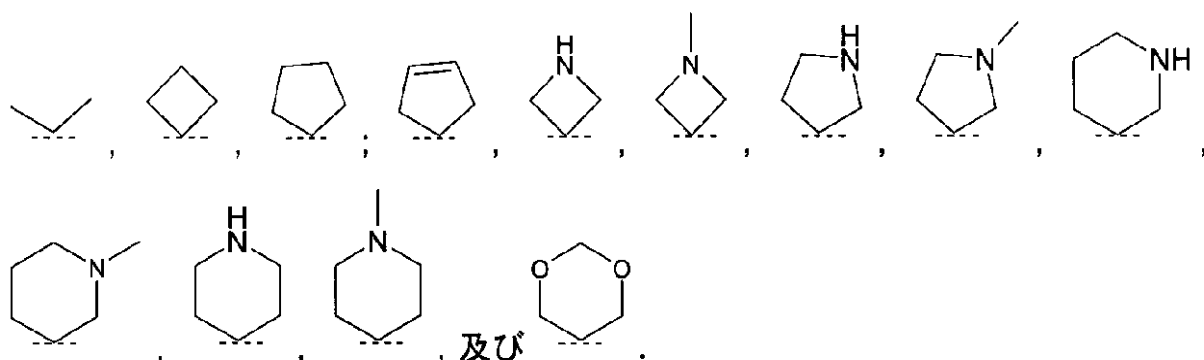
30

【0185】

最も好ましくは、基 $\text{CR}^{7a}\text{R}^{8a}$ 及び $\text{CR}^{7b}\text{R}^{8b}$ は、独立に以下の基から選択される。

【0186】

【化73】



40

50



## 【0187】

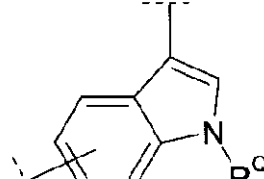
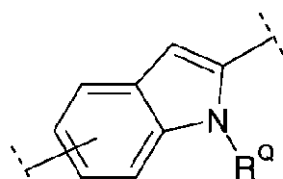
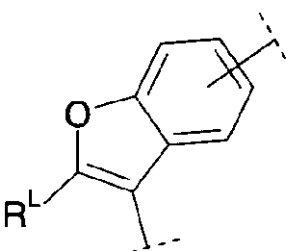
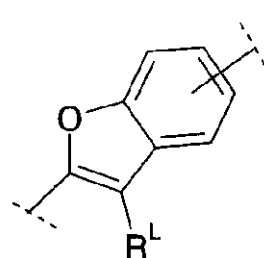
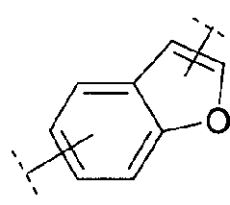
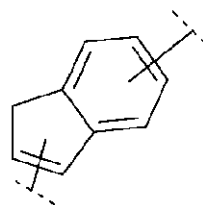
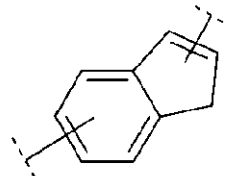
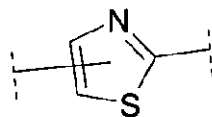
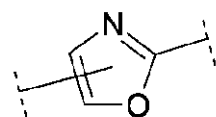
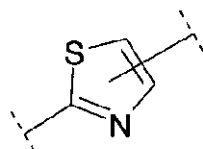
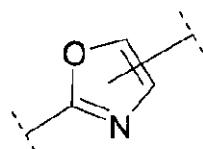
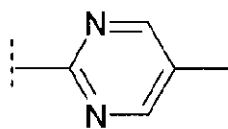
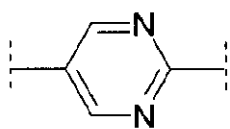
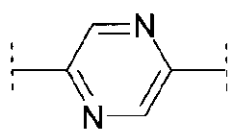
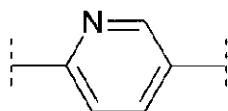
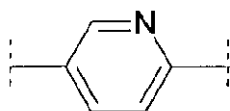
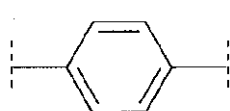
$R^{9a}$ 及び／又は $R^{9b}$ は、好ましくはH、( $C_{1-3}$ アルキル)、( $C_{3-6}$ )シクロアルキル又は( $C_{1-3}$ )アルキル-( $C_{3-6}$ )シクロアルキルであり、すべて任意に、ハロゲン、ヒドロキシ及びメチルから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；最も好ましくは、 $R^{9a}$ 及び／又は $R^{9b}$ はH又はメチルである。

## 【0188】

好ましくは、 $Q^{1a}$ 及び $Q^{2a}$ は、独立に以下の基から選択される。

## 【0189】

## 【化74】



## 【0190】

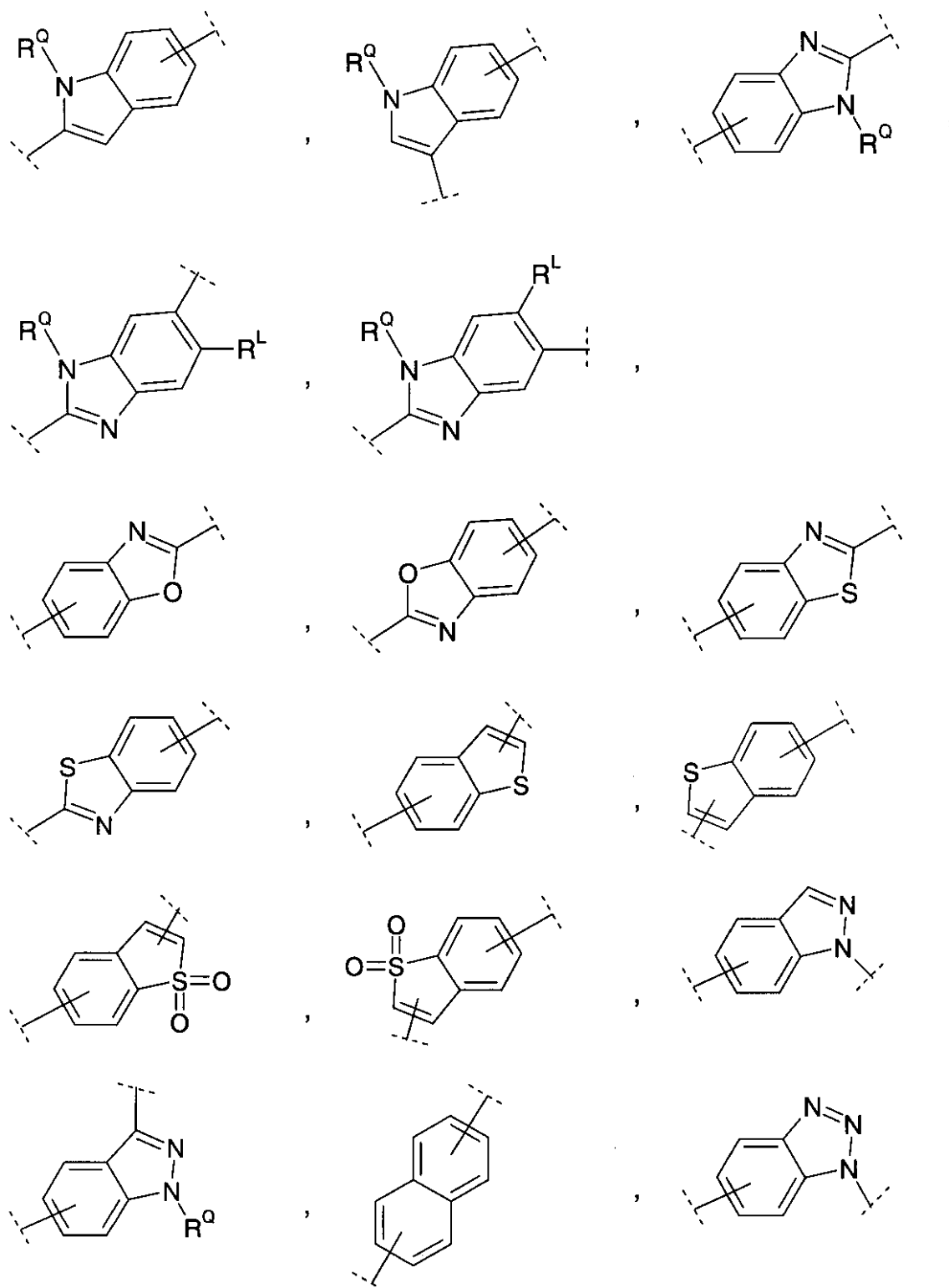
10

20

30

40

## 【化 7 5】



10

20

30

40

## 【0191】

ここで、上で列挙した各環式基の1又は2個のC-原子は $R^{160}$ で置換されていてもよく；

$R^L$ は、H、 $(C_{1-4}$ アルキル)又は $(C_{1-4})$ アルコキシであり、かつ

$R^Q$ は、H又は $CH_3$ 、 $(C_{2-6}$ アルキル)、 $-CH_2-(C_{2-6}$ アルケニル)、 $-CH_2-(C_{2-6}$ アルキニル)、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{1-4})$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキルであり、すべて任意に $C_{1-6}$ -アルキル、ハロゲン、カルボキシ又は $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記アルキル、シクロアルキル又はアルキルシクロアルキル、好ましく

50

はN-原子に直接結合していないそのC-原子は、任意にヒドロキシ、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、アミノ、 $-NH(C_{1-4}$ -アルキル)及び／又は $-N(C_{1-4}$ -アルキル)<sub>2</sub>で置換されていてもよい。

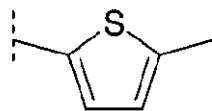
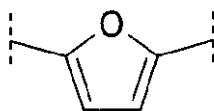
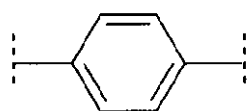
【0192】

好ましくは、 $Q^{1b}$ 及び／又は $Q^{2b}$ は、フェニル、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラゾール、イミダゾール及びピラジンから成る群より選択される。

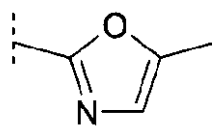
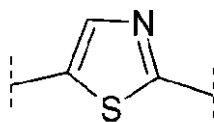
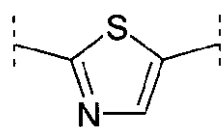
最も好ましくは、 $Q^{1b}$ 及び $Q^{2b}$ は、独立に下記式の基から成る群より選択される。

【0193】

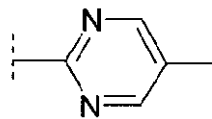
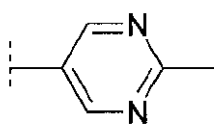
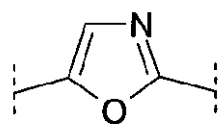
【化76】



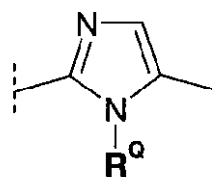
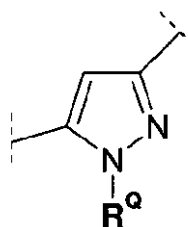
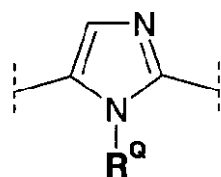
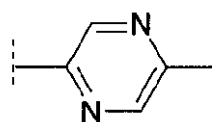
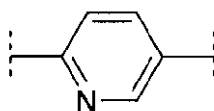
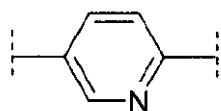
10



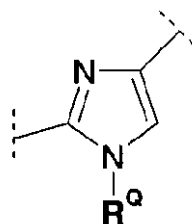
20



30



40



【0194】

ここで、示したすべての環式基は任意に $R^{160}$ で置換されていてもよい。

【0195】

$Q^{1c}$ 及び $Q^{2c}$ は、好ましくは結合、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(R^{170})=CH-$ 及び $-CH=C(R^{170})-$

50

から選択され；

最も好ましくは結合及び $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{170})-$ から選択され、

ここで、 $\text{R}^{170}$ は好ましくはH、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 及びシクロプロピルから選択され；

最も好ましくはH、F、 $-\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される。

$\text{R}^{1q}$ 及び $\text{R}^{2q}$ は、好ましくはH、CN、 $\text{COOR}^{161}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{OR}^{161}$ 、 $-\text{NHCOR}^{162}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOR}^{161}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{R}^C$ 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^C$ 、 $\text{SO}_2\text{NHCOR}^C$ 、テトラゾール、トリアゾール及び $\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ から選択され；

最も好ましくは $\text{COOR}^{161}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{162})_2$ 及び $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{162})_2$ から選択され；ここで $\text{R}^{161}$ 及び $\text{R}^{162}$ は定義どおりであるが、最も好ましくはH及び／又はメチルである。

10

#### 【0196】

Lが前記定義どおりの基 $\text{Q}^1$ を含む場合、特に好ましい化合物は以下の条件の1つに従う。

a) $\text{Q}^{1a}$ がフェニル、qが1かつ $\text{Q}^{1c}$ が結合である；

b) $\text{Q}^{1a}$ がフェニル、qが0かつ $\text{Q}^{1c}$ がビニルである；或いは

c) $\text{Q}^{1a}$ がO、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環（任意に $\text{R}^{160}$ で置換されていてもよい）、qが0かつ $\text{Q}^{1c}$ が結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

さらに、基 $\text{Q}^{1c}-\text{R}^{1q}$ が $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ である上記実施形態の当該化合物が特に好ましい。

#### 【0197】

20

Zが前記定義どおりの基 $\text{Q}^2$ を含む場合、特に好ましい化合物は以下の条件の1つに従う。

a)qaが1、 $\text{Q}^{2a}$ がフェニル、qbが1かつ $\text{Q}^{2c}$ が結合である；

b)qaが1、 $\text{Q}^{2a}$ がフェニル、qbが0かつ $\text{Q}^{2c}$ が $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{170})-$ であり、

$\text{R}^{170}$ がH、F、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される；或いは

c)qaが1、 $\text{Q}^{2a}$ がO、N及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を有する9-若しくは10-員芳香族ヘテロ二環（前記ヘテロ二環は、任意に $\text{R}^{160}$ で置換されていてもよい）、qbが0かつ $\text{Q}^{2c}$ が結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{170})-$ （ $\text{R}^{170}$ はH、F、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される）である。

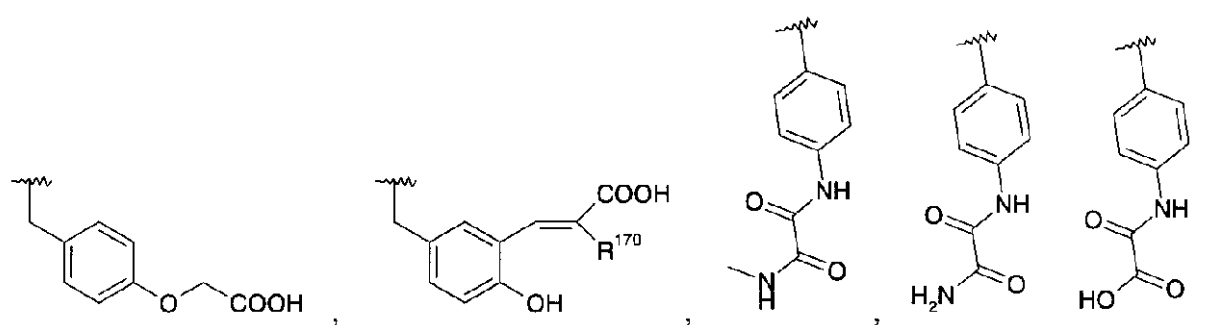
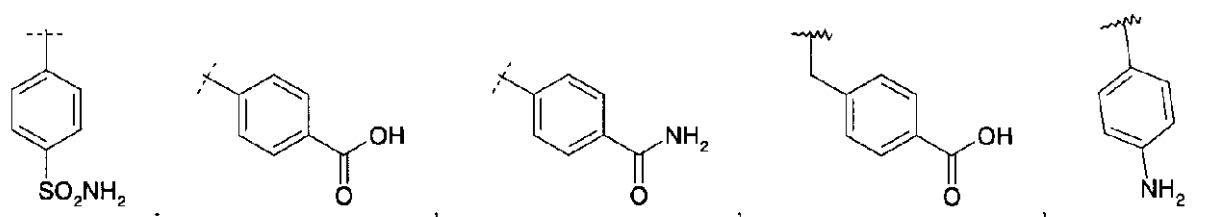
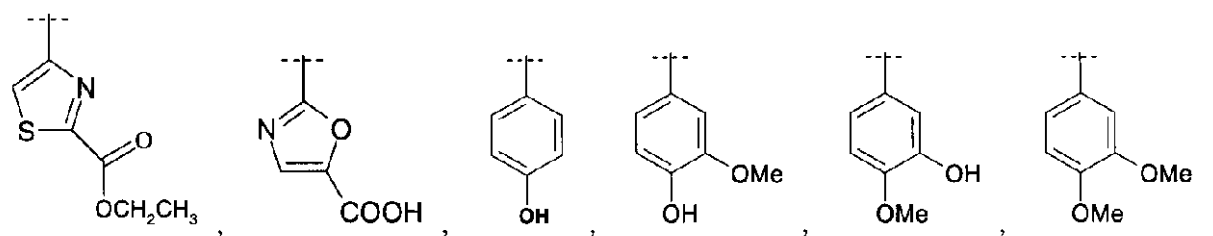
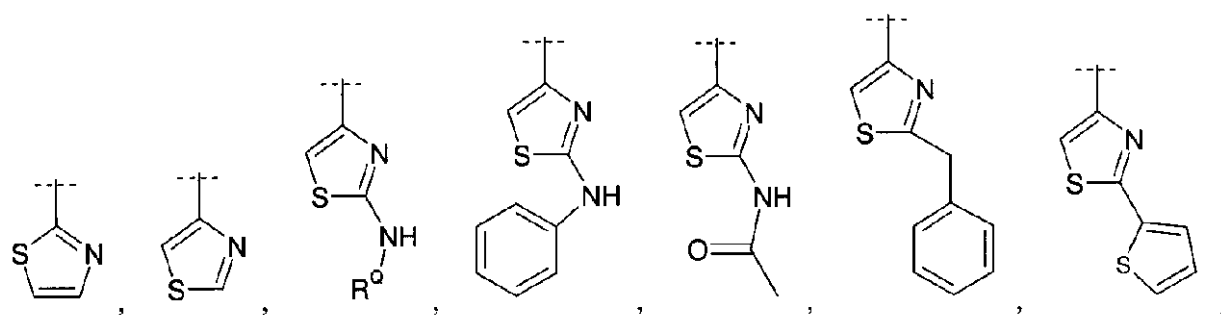
さらに、基 $\text{Q}^{2c}-\text{R}^{2q}$ が $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{170})-\text{COOH}$ （ $\text{R}^{170}$ はH、F、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される）である上記実施形態の当該化合物が特に好ましい。

30

好ましくは、 $\text{Q}^1$ 及び $\text{Q}^2$ は独立に以下の基から選択される。

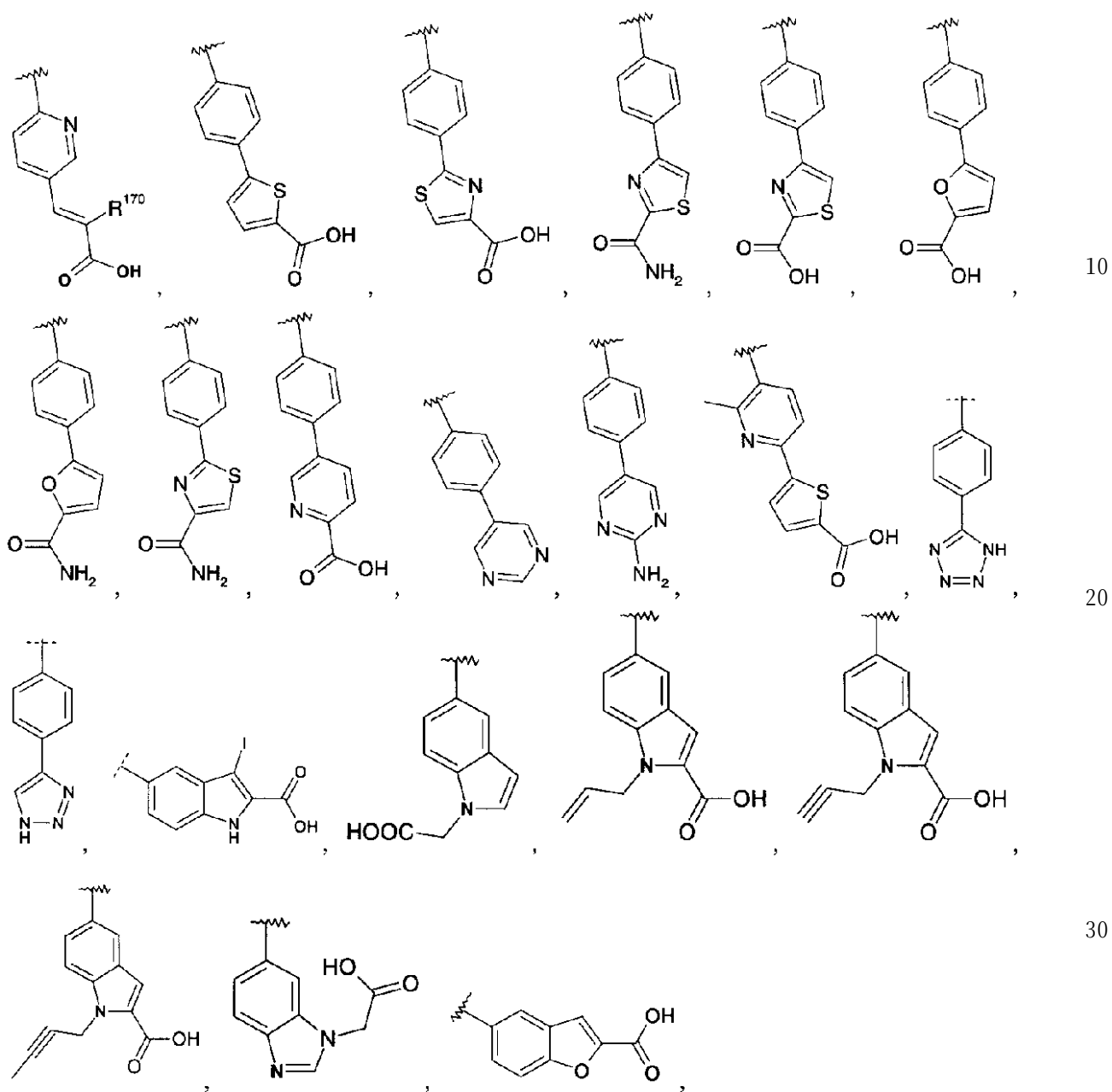
#### 【0198】

【化 7 7】



【0199】

【化 7 8】



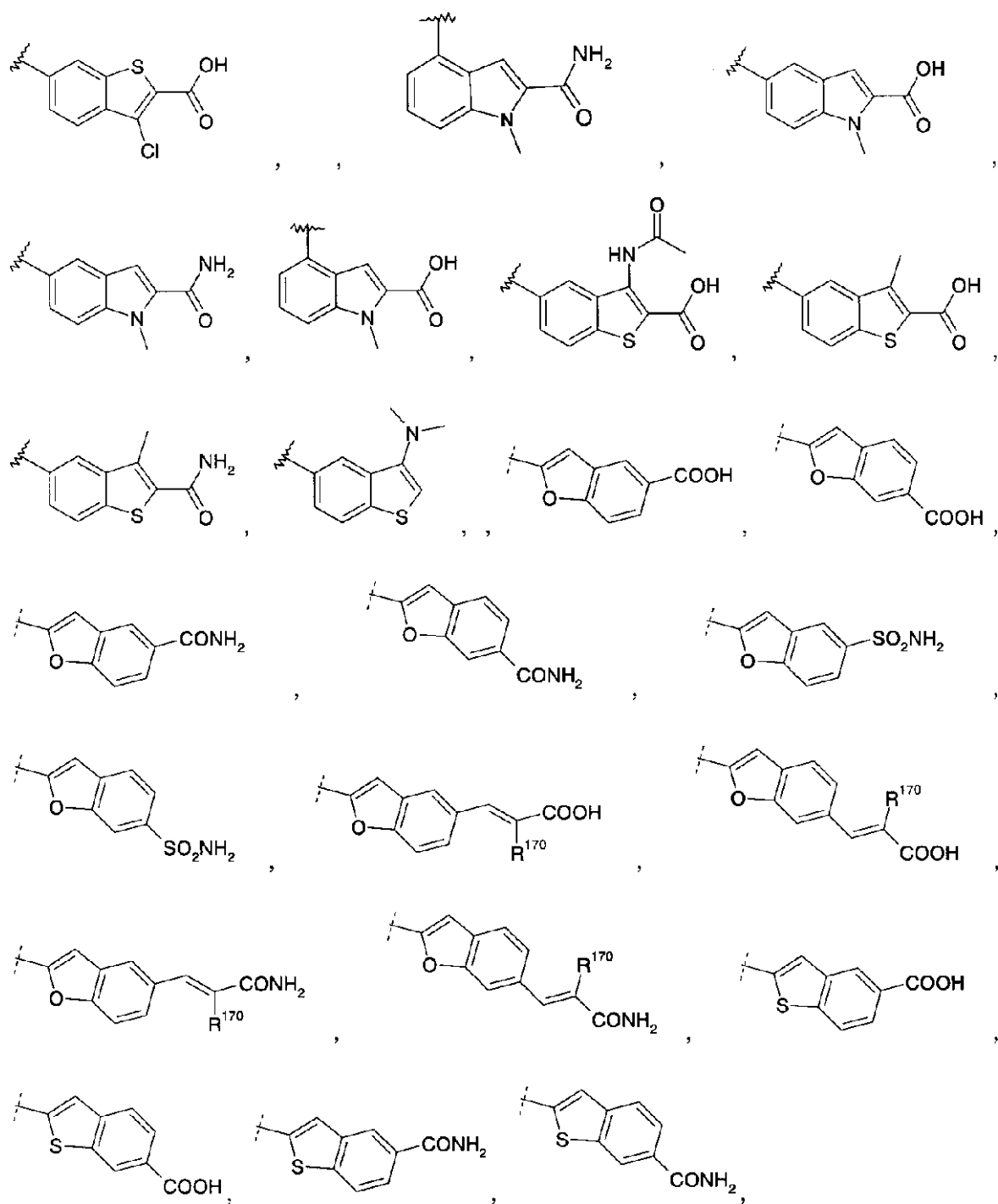
10

20

30

【0200】

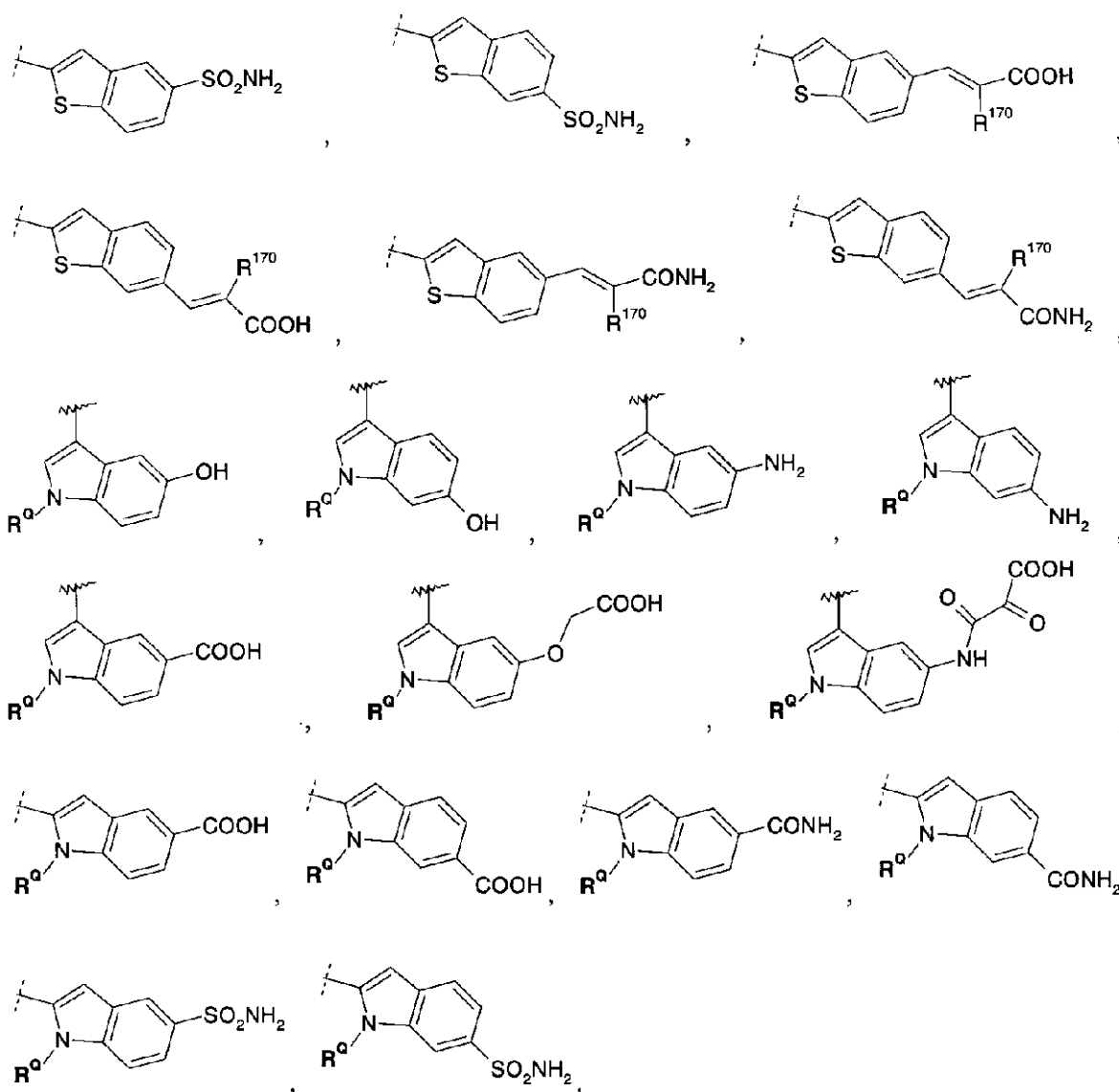
【化 7 9】



【 0 2 0 1】

40

【化 8 0】



10

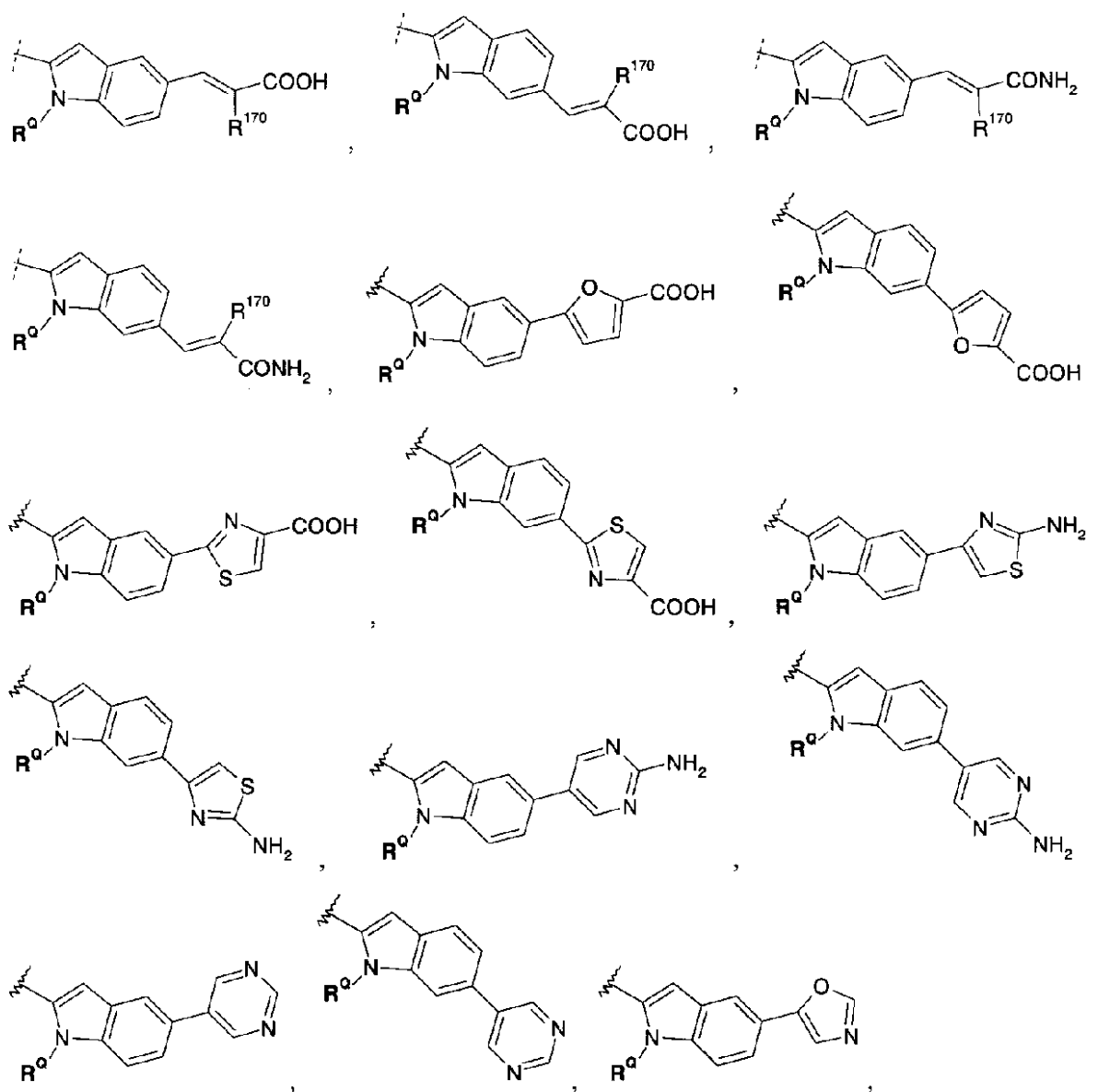
20

30

【 0 2 0 2 】



【化 8 1】



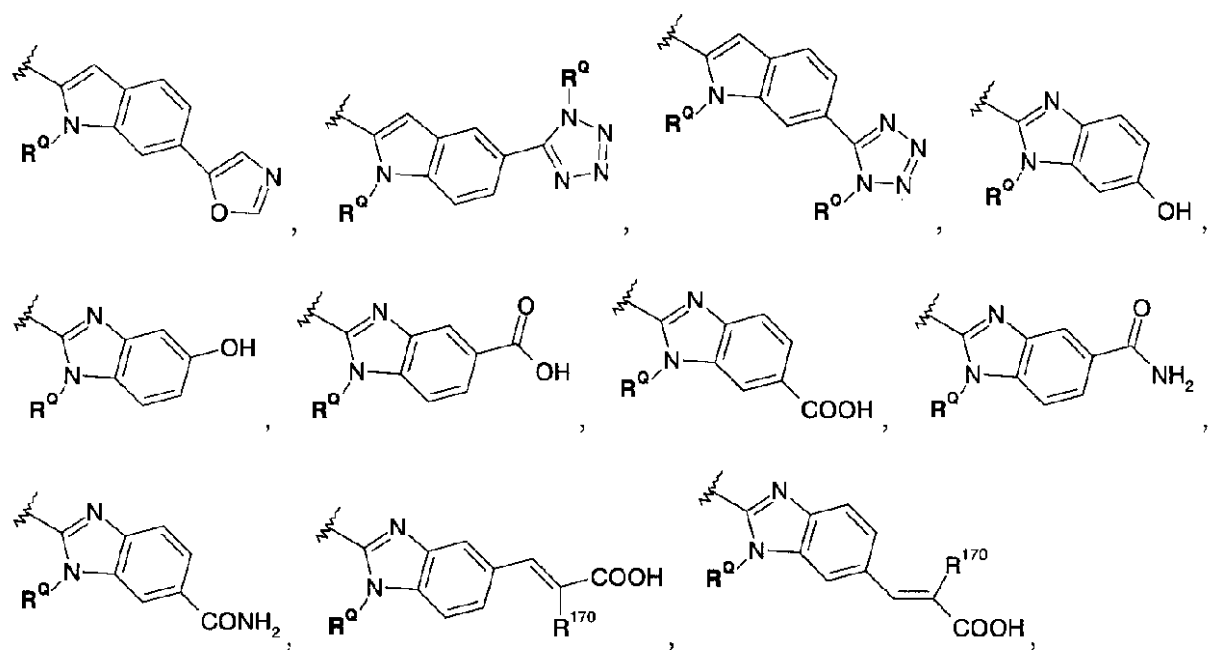
10

20

30

【0203】

【化 8 2】

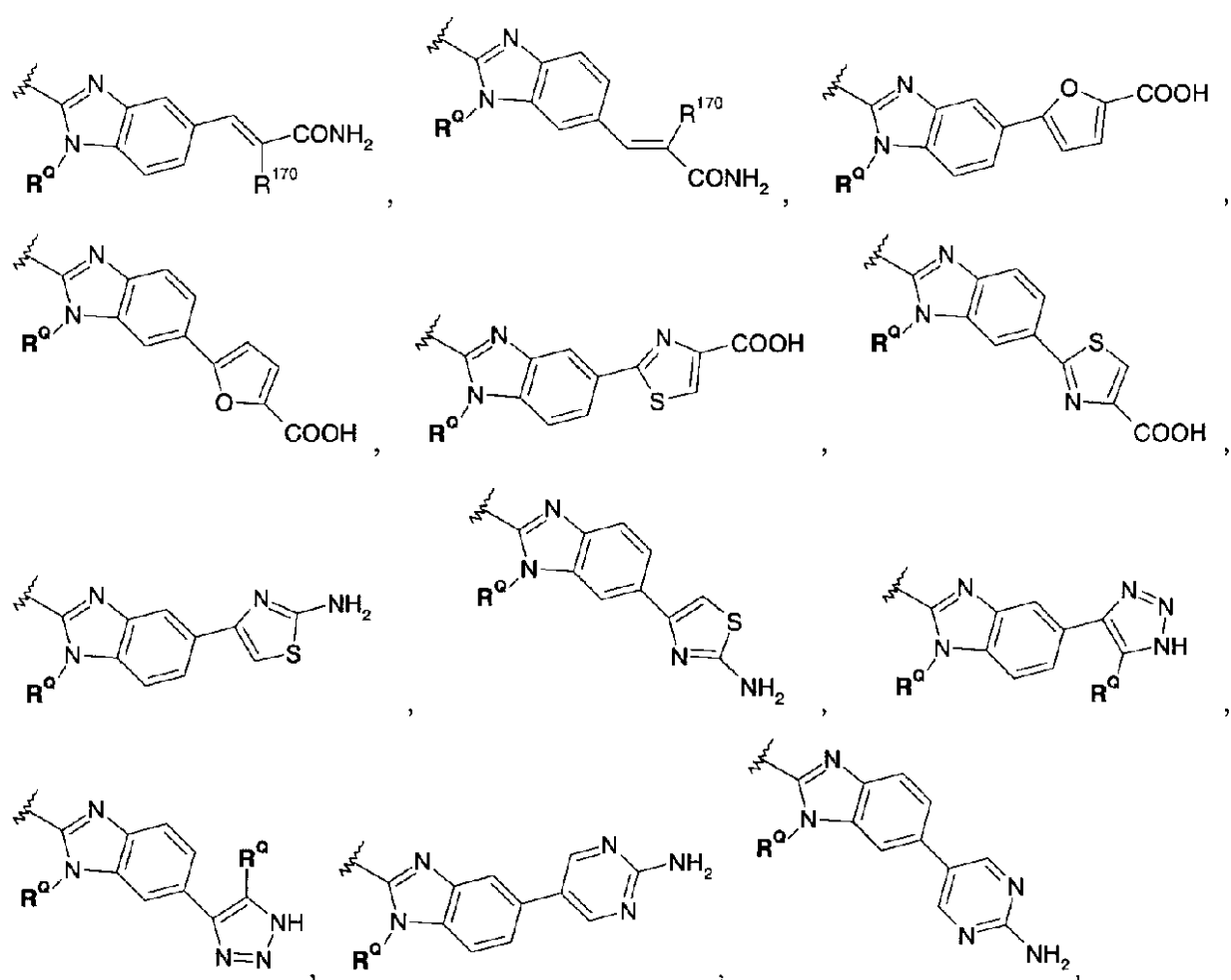


10

【 0 2 0 4】

20

【化 8 3】

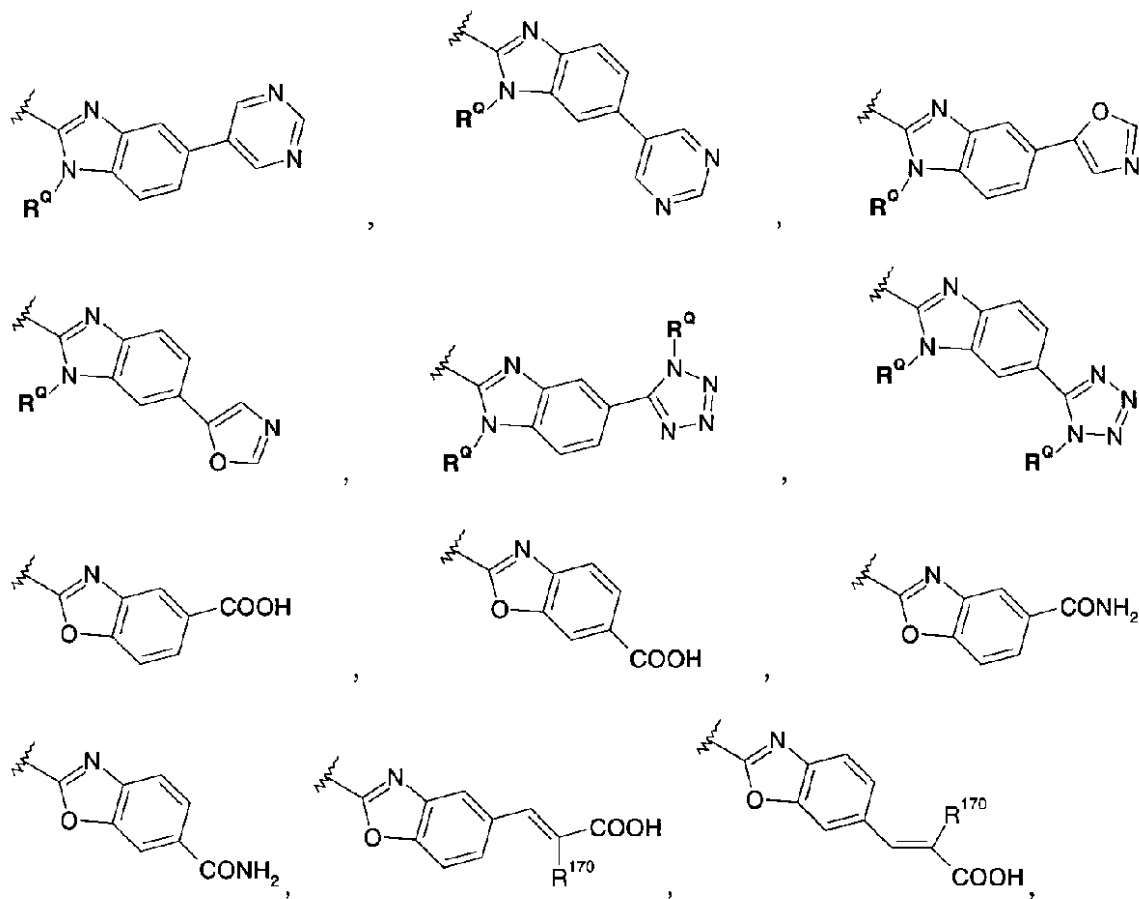


30

40

【 0 2 0 5】

【化 8 4】

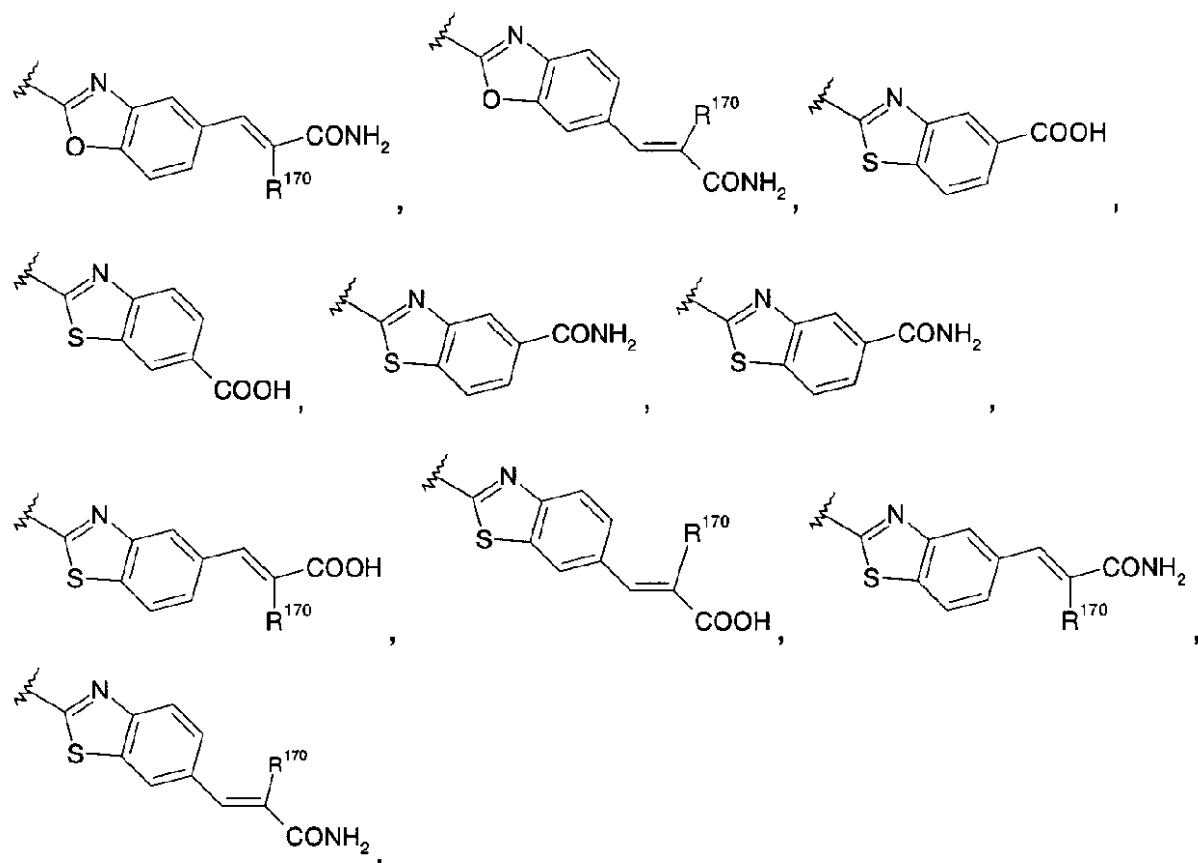


10

20

【 0 2 0 6】

## 【化 8 5】



10

20

## 【0207】

ここで、示したすべての環式基は任意に $\text{R}^{160}$ 、最も好ましくはフッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ、エトキシ、アミノ、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、メチル、エチル、i-プロピル及びn-プロピルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

$\text{R}^{170}$ は、それぞれ独立に前記定義どおり；好ましくは $\text{R}^{170}$ はH、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、又はシクロプロピル；最も好ましくはH、F、 $-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ と定義され；かつ

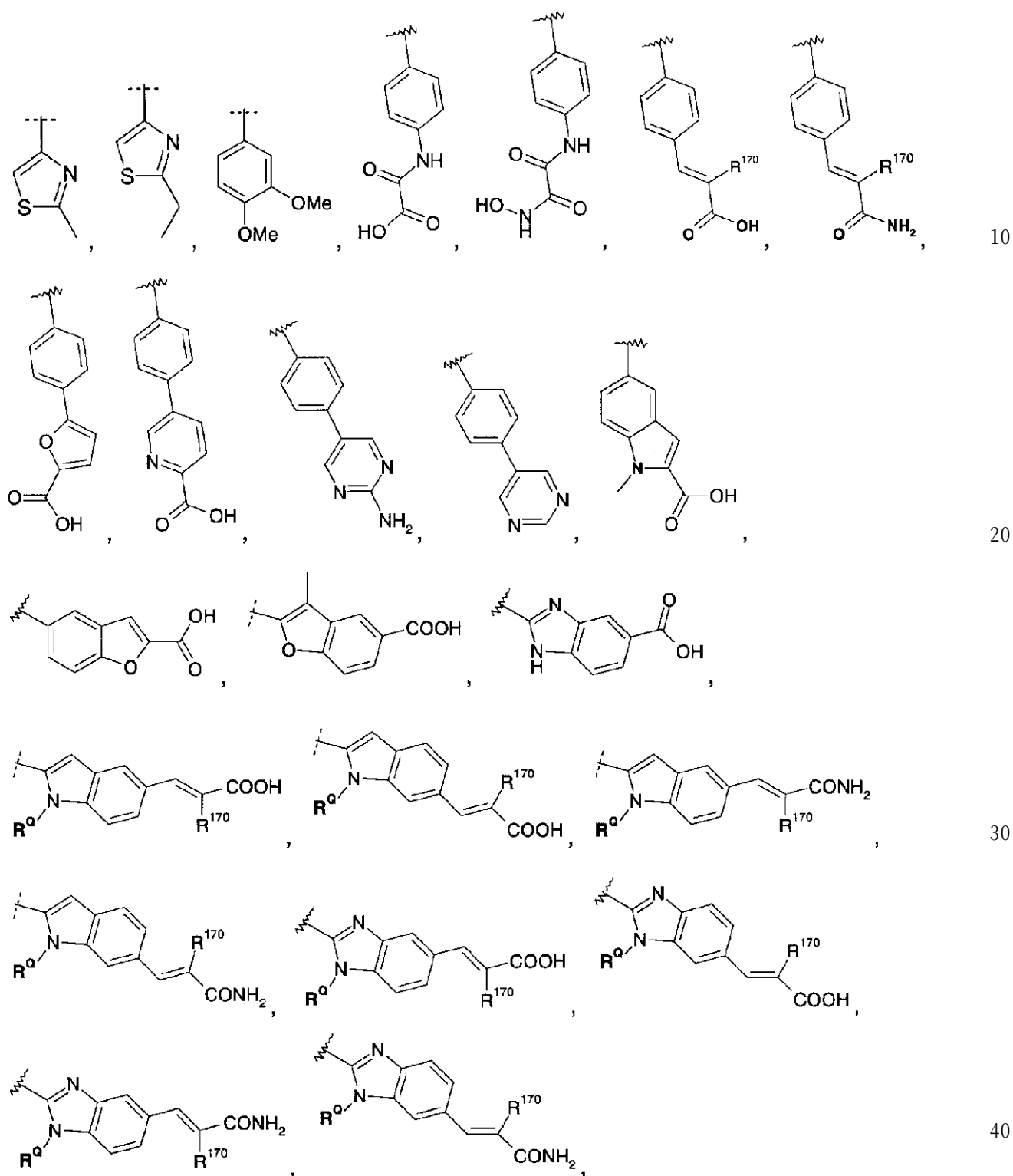
$\text{R}^Q$ は、それぞれ独立に前記定義どおり；好ましくは $\text{R}^Q$ はH、 $(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $(\text{C}_{3-6})$ シクロアルキル又は $(\text{C}_{1-4})$ アルキル- $(\text{C}_{3-6})$ シクロアルキル；最も好ましくはH又はメチルと定義される。

最も好ましくは、 $\text{Q}^1$ 及び $\text{Q}^2$ は、独立に以下の基から選択される。

## 【0208】

30

## 【化 8 6】



## 【0209】

ここで、示したすべての環式基は任意に $R^{160}$ 、最も好ましくはフッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ、エトキシ、アミノ、 $NH(CH_3)$ 、メチル、エチル、i-プロピル及びn-プロピルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

$R^{170}$ は、それぞれ独立に前記定義どおり；好ましくは $R^{170}$ はH、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、又はシクロプロピル；最も好ましくはH、F、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ と定義され；かつ

$R^Q$ は、それぞれ独立に前記定義どおり；好ましくは $R^Q$ はH、 $(C_{1-6}$ アルキル)、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル又は $(C_{1-4})$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル；最も好ましくはH又はメチルと

10

20

30

40

50

定義される。

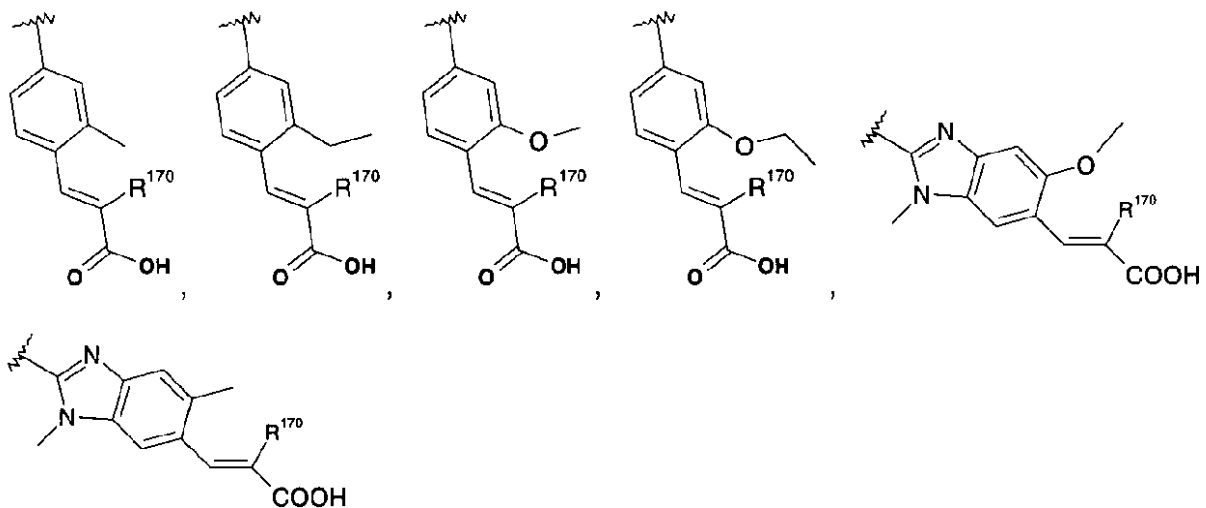
【0210】

$Q^{1a}$ 又は $Q^{2a}$ がフェニレン又はHetアリアル基の場合、この基の好ましい置換基は、 $(C_{1-3})$ アルキル及び $(C_{1-3})$ アルコキシ、特にメチル、エチル、メトキシ、エトキシから選択される。 $Q^{1a}$ 又は $Q^{2a}$ がフェニレンの場合、その置換基は、好ましくはそれぞれ $q=1$ の場合 $Q^{1b}$ に対して、又は $qb=1$ の場合 $Q^{2b}$ に対して、又は $q=0$ の場合 $Q^{1c}$ に対して、 $qb=0$ の場合 $Q^{2c}$ に対してメタ位にある。従って、置換されている最も好ましい基 $Q^1$ 及び $Q^2$ は、例えば下記式の基である。

【0211】

【化87】

10



20

【0212】

ここで、 $R^{170}$ はそれぞれ独立に前記定義どおり；好ましくは $R^{170}$ は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、又はシクロプロピル、最も好ましくはH、F、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ と定義される。

【0213】

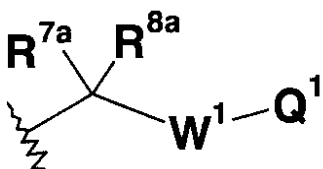
以下、L若しくはZのどちらか、又はLとZの両方が次のように定義される場合の好ましい基 $N(R^{5a})R^{6a}$ 及び $N(R^{5b})R^{6b}$ について述べる。

30

Lが $N(R^{5a})R^{6a}$ で、 $R^{6a}$ が下記式であり；

【0214】

【化88】



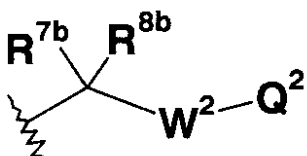
40

【0215】

Zが $N(R^{5b})R^{6b}$ で、 $R^{6b}$ が下記式である。

【0216】

【化89】



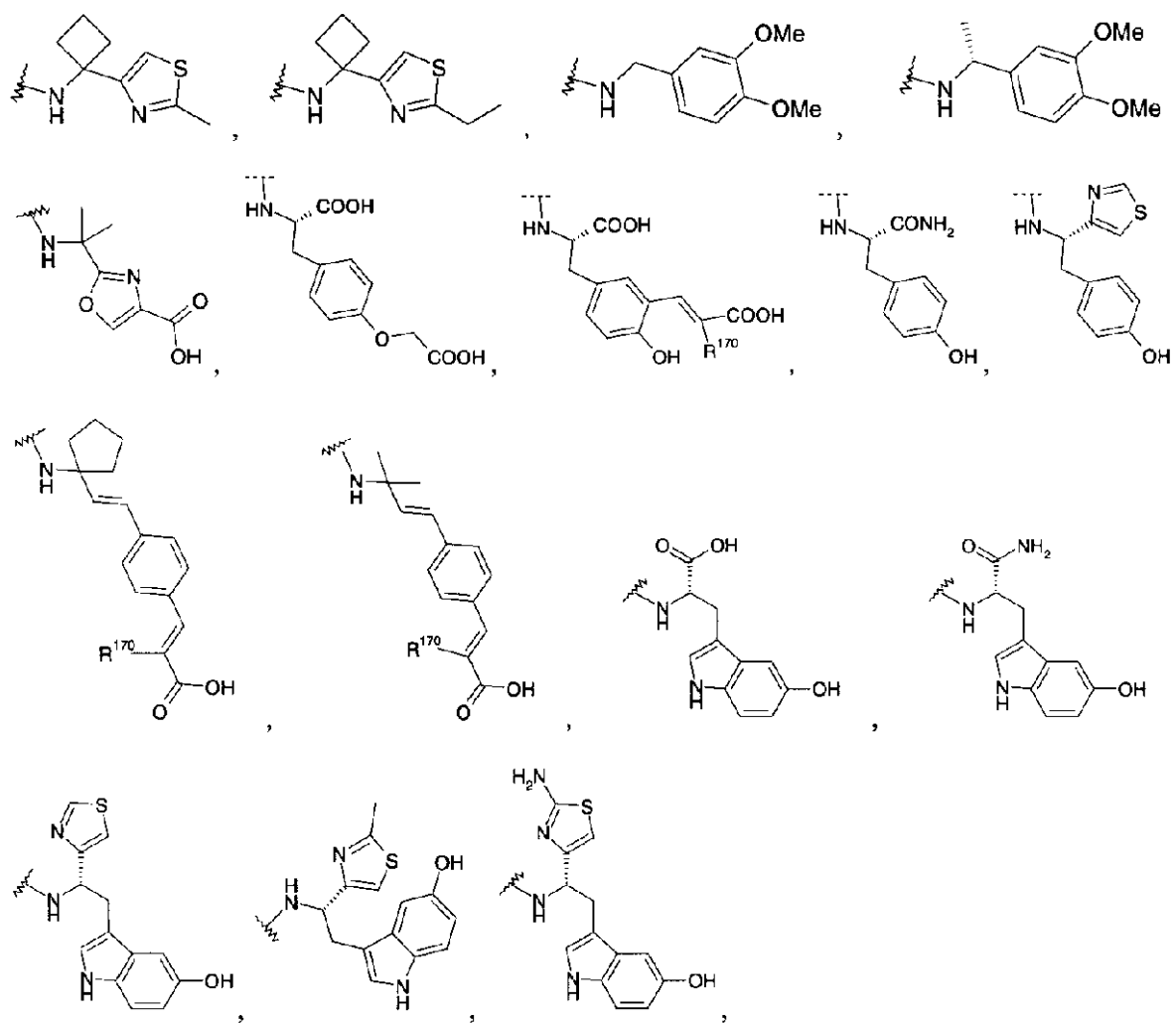
【0217】

50

従って、この実施形態によれば、qaが1の場合、非常に好ましい基L及びZの例は、以下の基から成る群より独立に選択される。

【0218】

【化90】



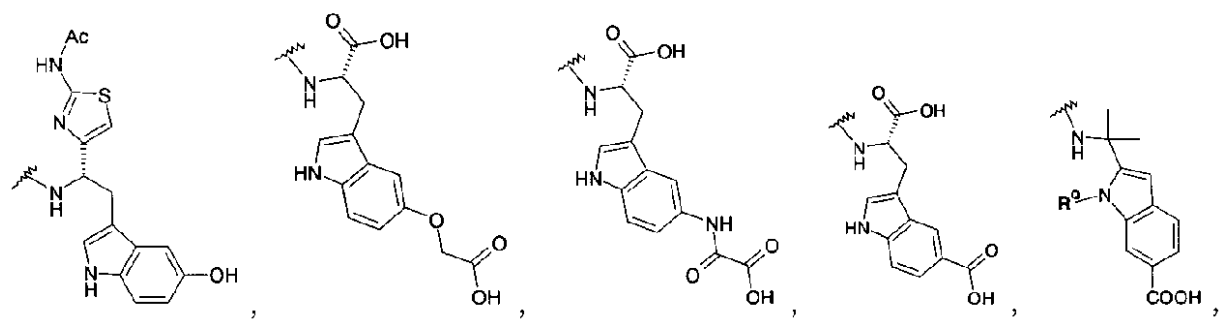
10

20

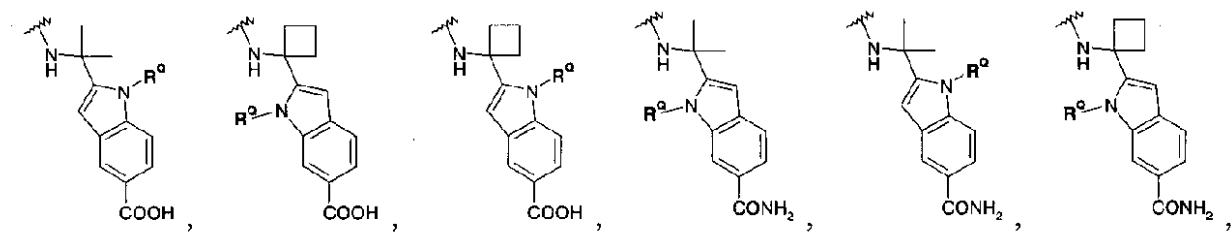
30

【0219】

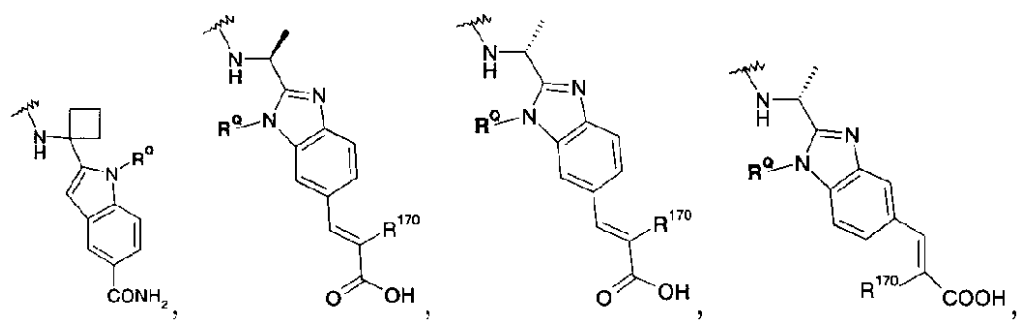
【化 9 1】



10



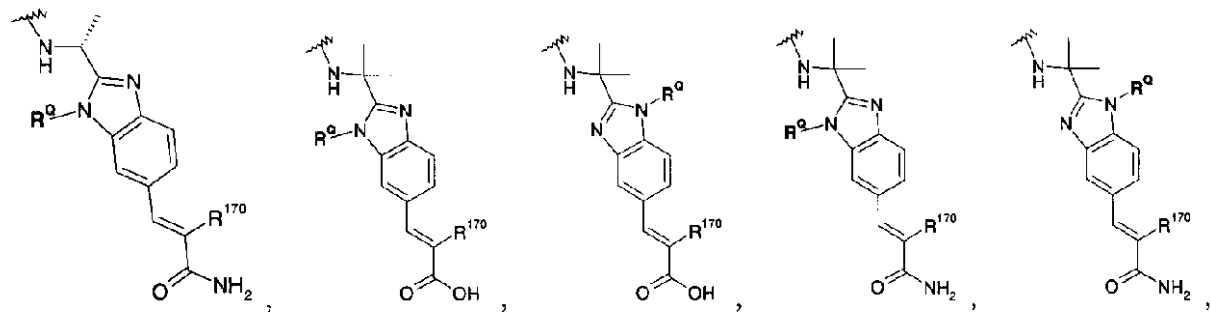
20



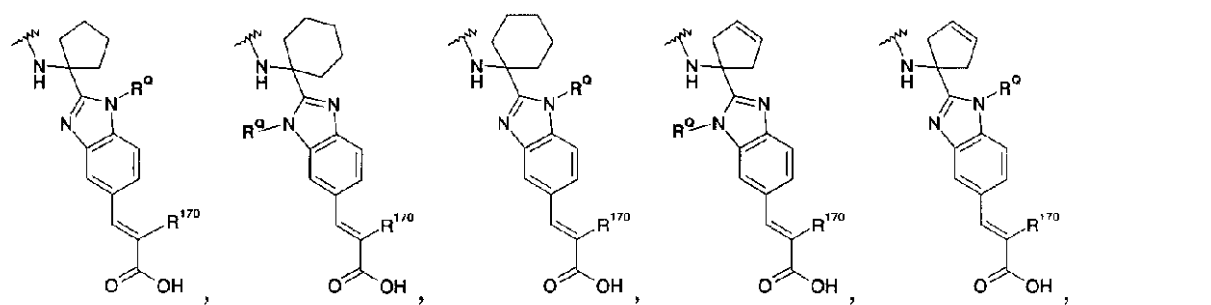
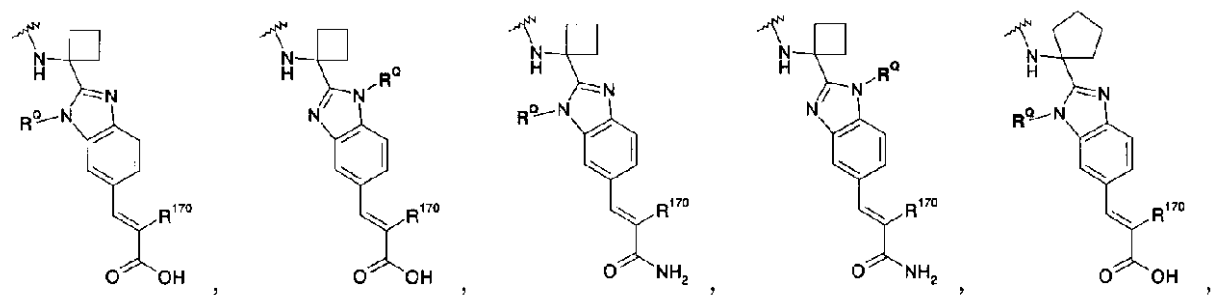
【 0 2 2 0 】



【化 9 2】



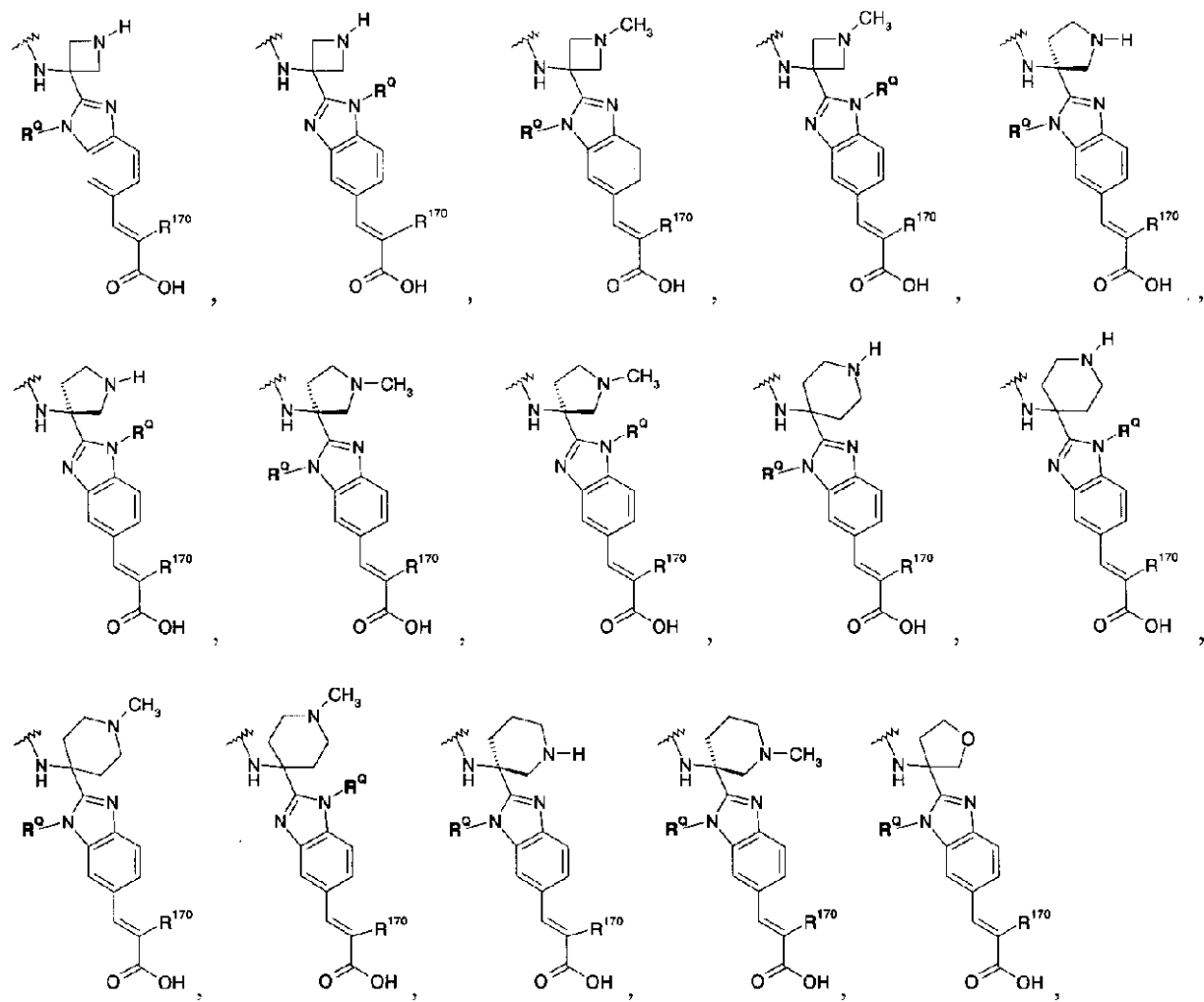
10



20

【 0 2 2 1】

【化 9 3】



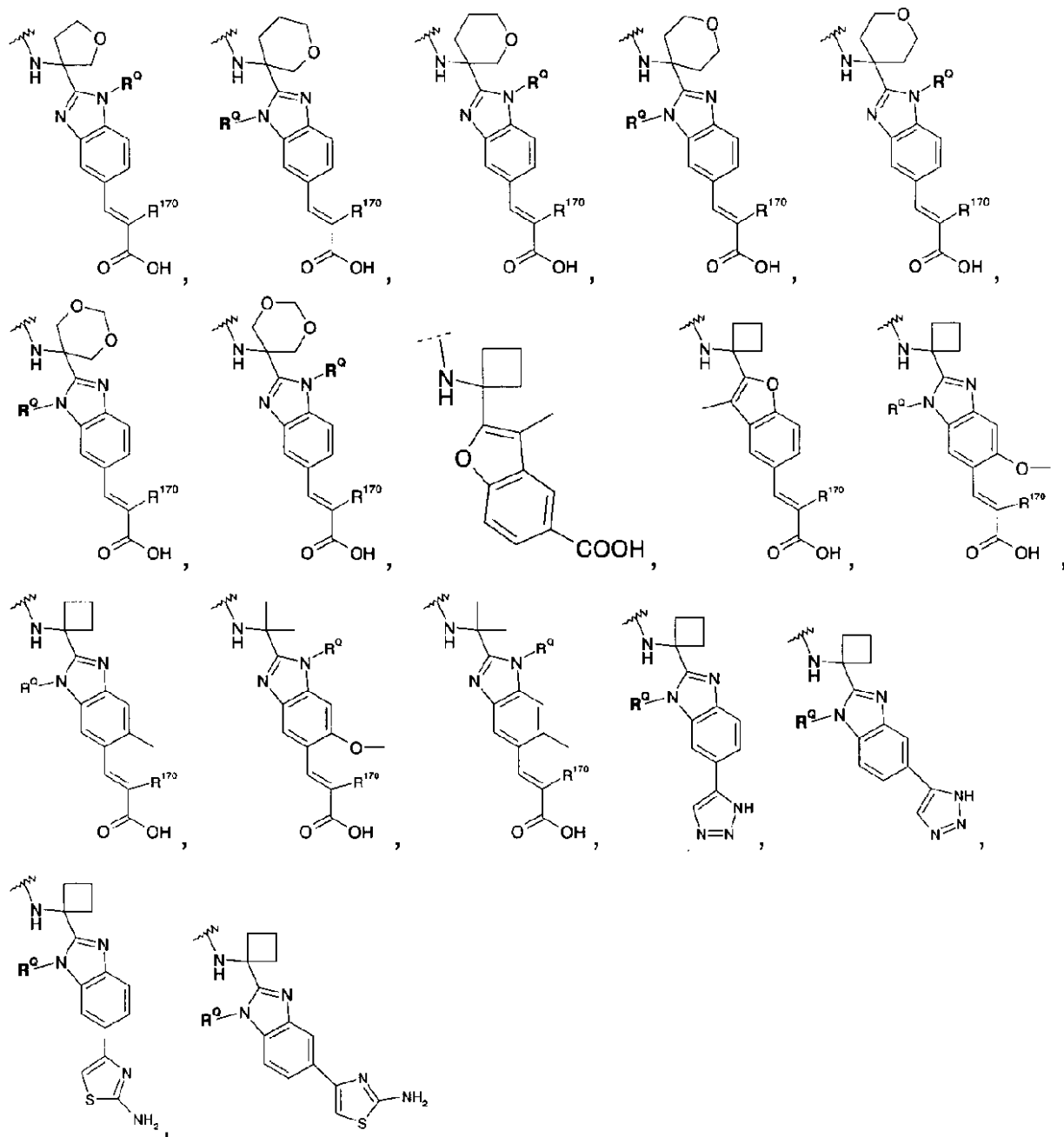
10

20

【 0 2 2 2 】

30

## 【化 9 4】



10

20

30

## 【0223】

ここで、示したすべての環式基は任意に $R^{160}$ ；最も好ましくはフッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ、エトキシ、アミノ、 $NH(CH_3)$ 、メチル、エチル、i-プロピル及びn-プロピルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

$R^{170}$ は、それぞれ独立に前記定義どおり；好ましくは $R^{170}$ は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、又はシクロプロピル；最も好ましくはH、F、 $-CH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ と定義され；かつ

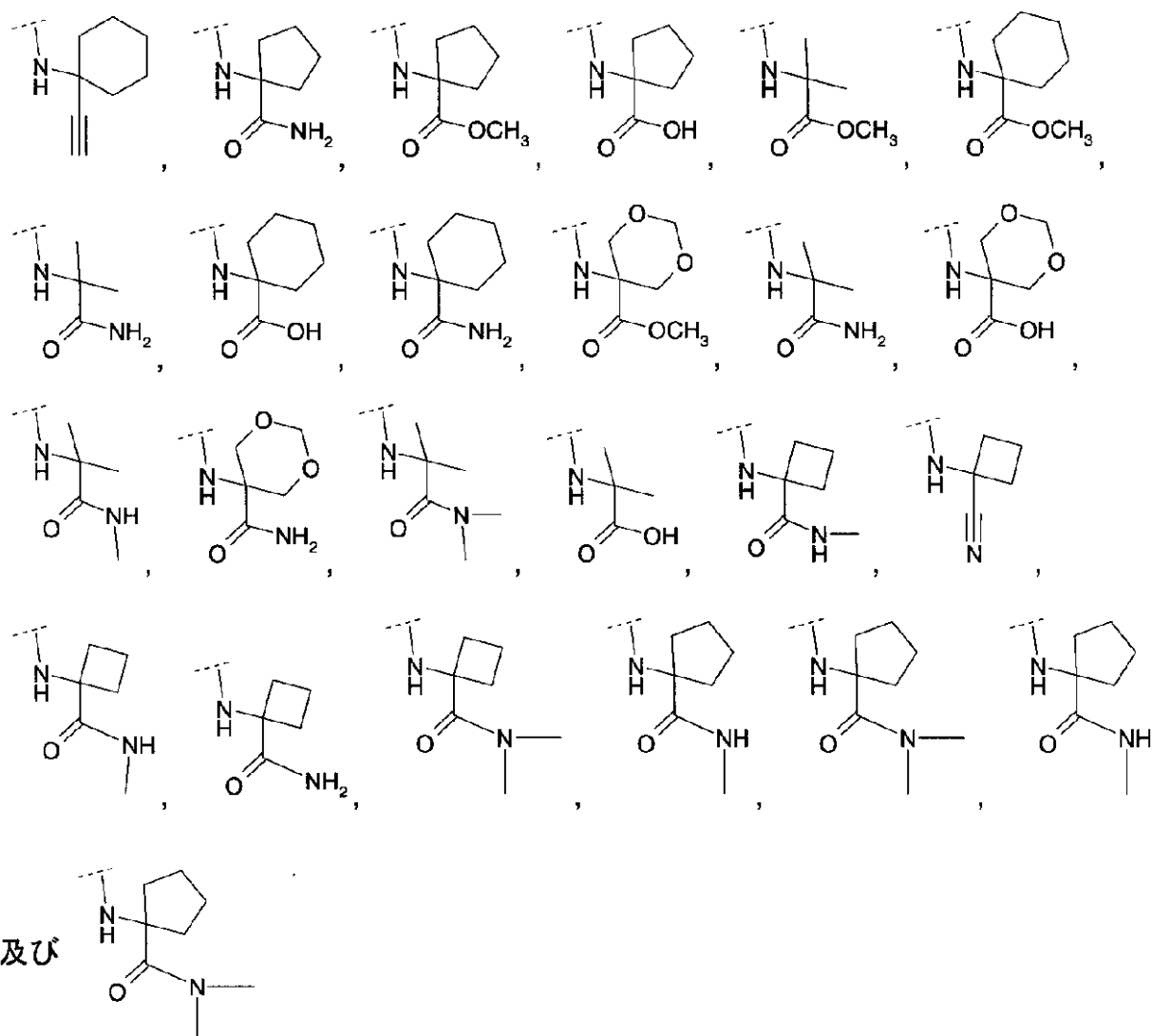
$R^Q$ は、それぞれ独立に前記定義どおり；好ましくは $R^Q$ は、H、 $(C_{1-6}$ アルキル)、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル又は $(C_{1-4})$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル；最も好ましくはH又はメチルと定義される。

qaが0の場合、好ましい基Zの例は、以下の基から成る群より独立に選択される。

## 【0224】

40

## 【化 9 5】



10

20

及び

30

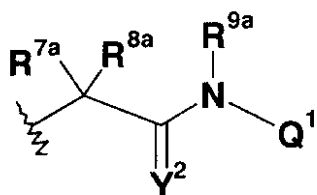
## 【0 2 2 5】

以下、L若しくはZのどちらか、又はLとZの両方が次のように定義される場合の好ましい基 $N(R^{5a})R^{6a}$ 及び $N(R^{5b})R^{6b}$ について述べる。

Lが $N(R^{5a})R^{6a}$ で、 $R^{6a}$ が下記式であり；

## 【0 2 2 6】

## 【化 9 6】



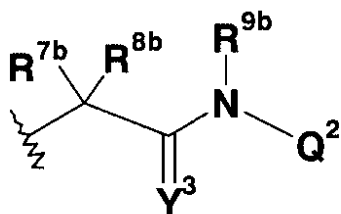
40

## 【0 2 2 7】

Zが $N(R^{5b})R^{6b}$ で、 $R^{6b}$ が下記式である。

## 【0 2 2 8】

【化 9 7】

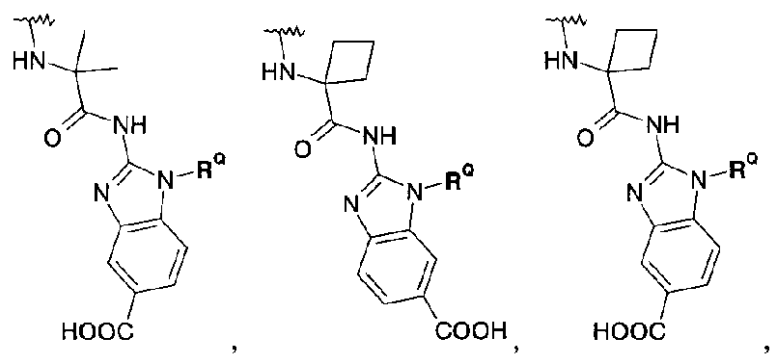
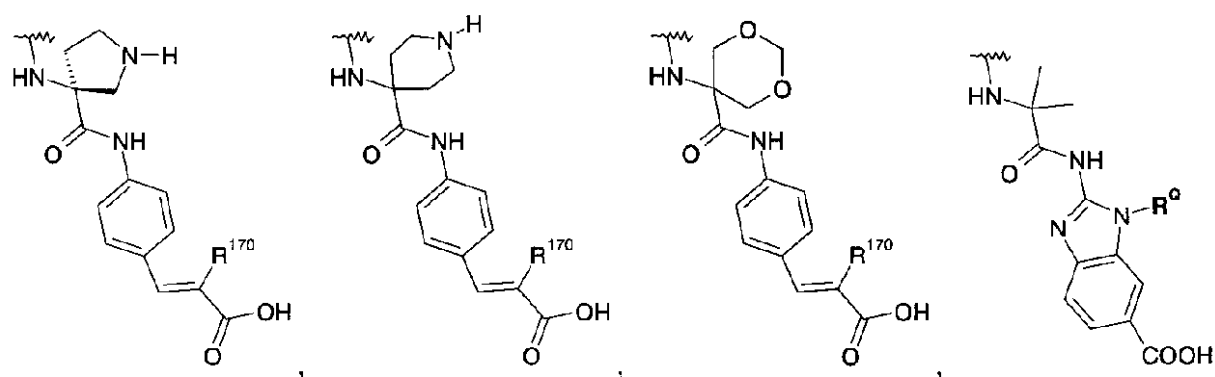
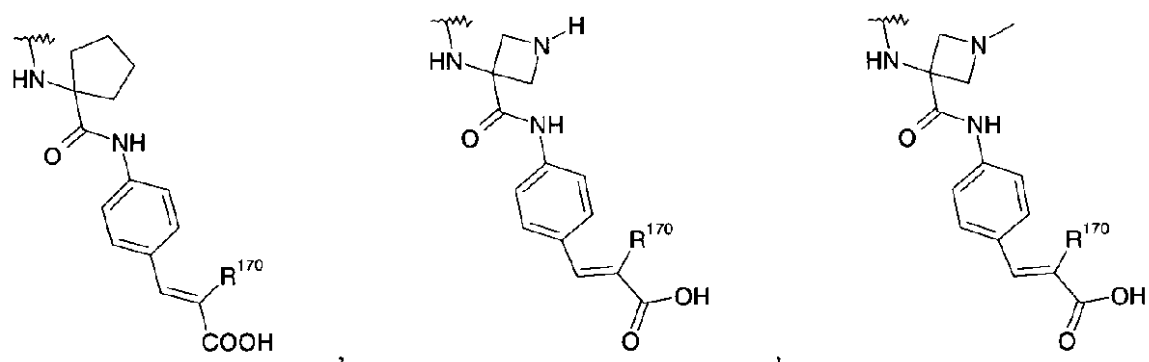
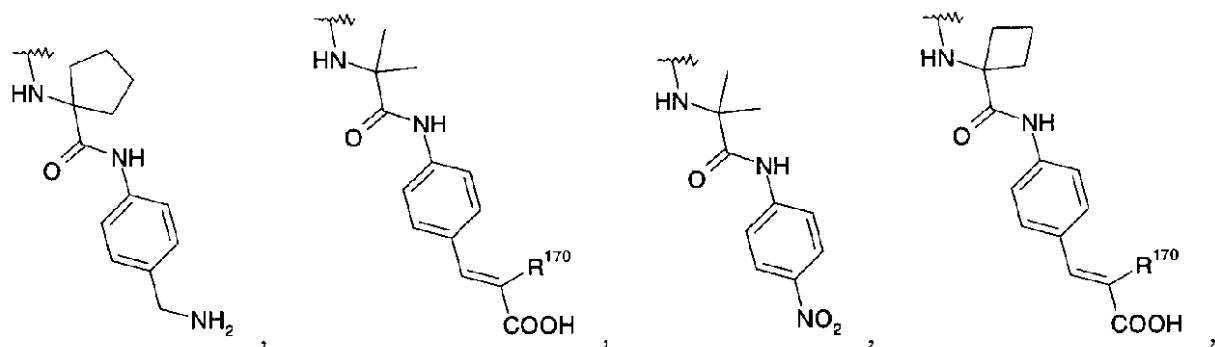


【 0 2 2 9】

従って、この実施形態によれば、L及びZは、さらに好ましくは以下の基から成る群より 10  
独立に選択される。

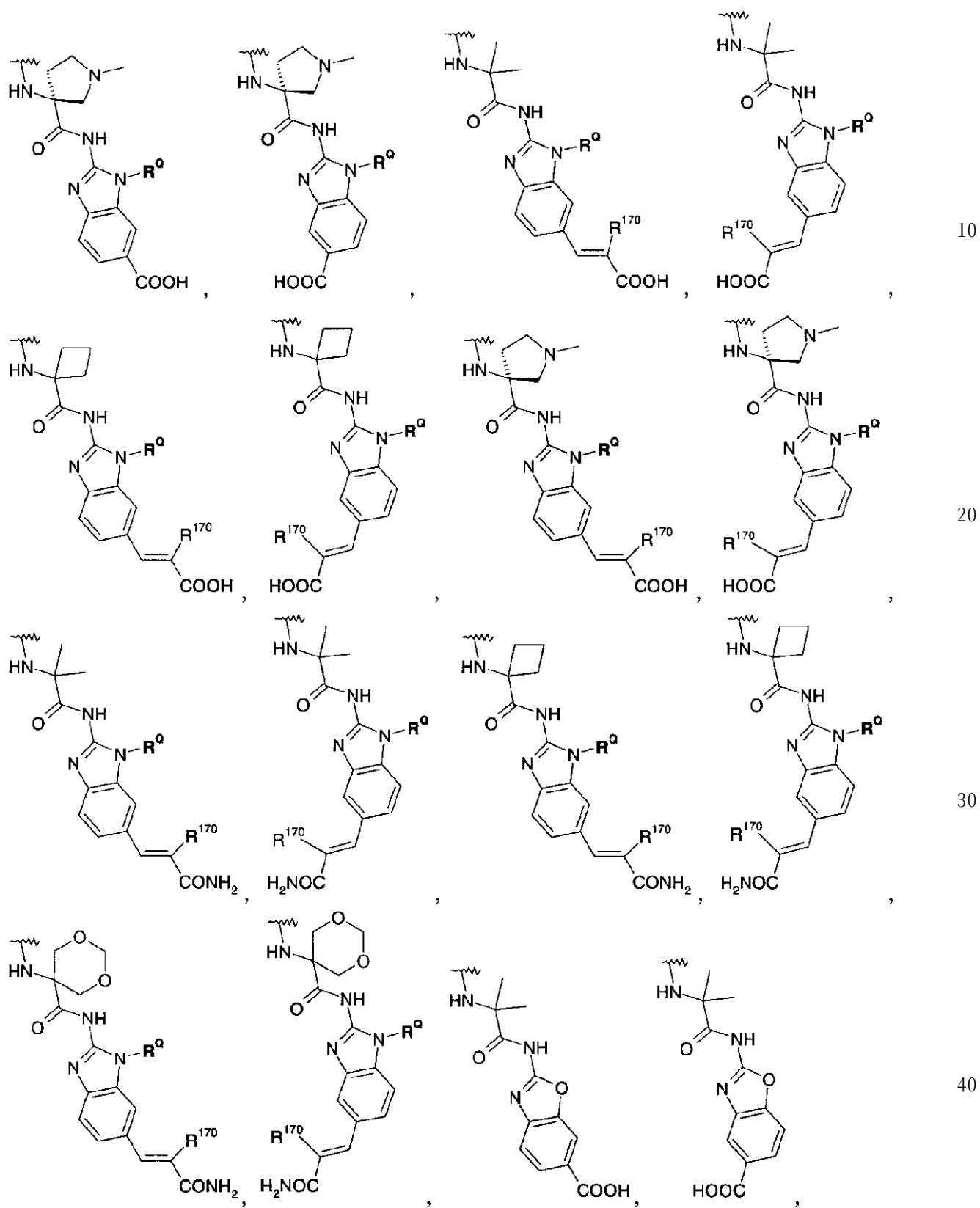
【 0 2 3 0】

【化 9 8】



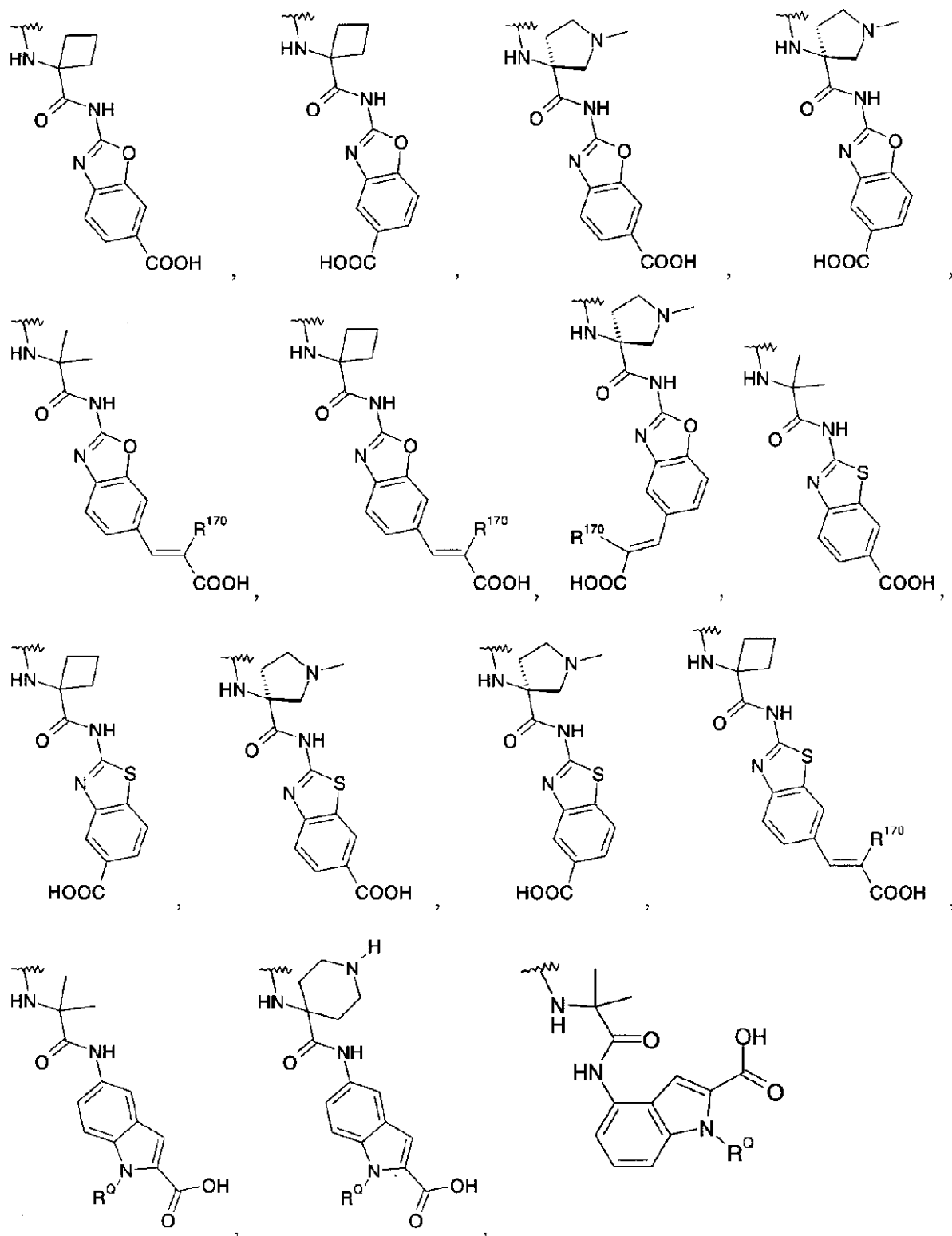
【 0 2 3 1】

【化 9 9】



【 0 2 3 2 】

【化 100】



10

20

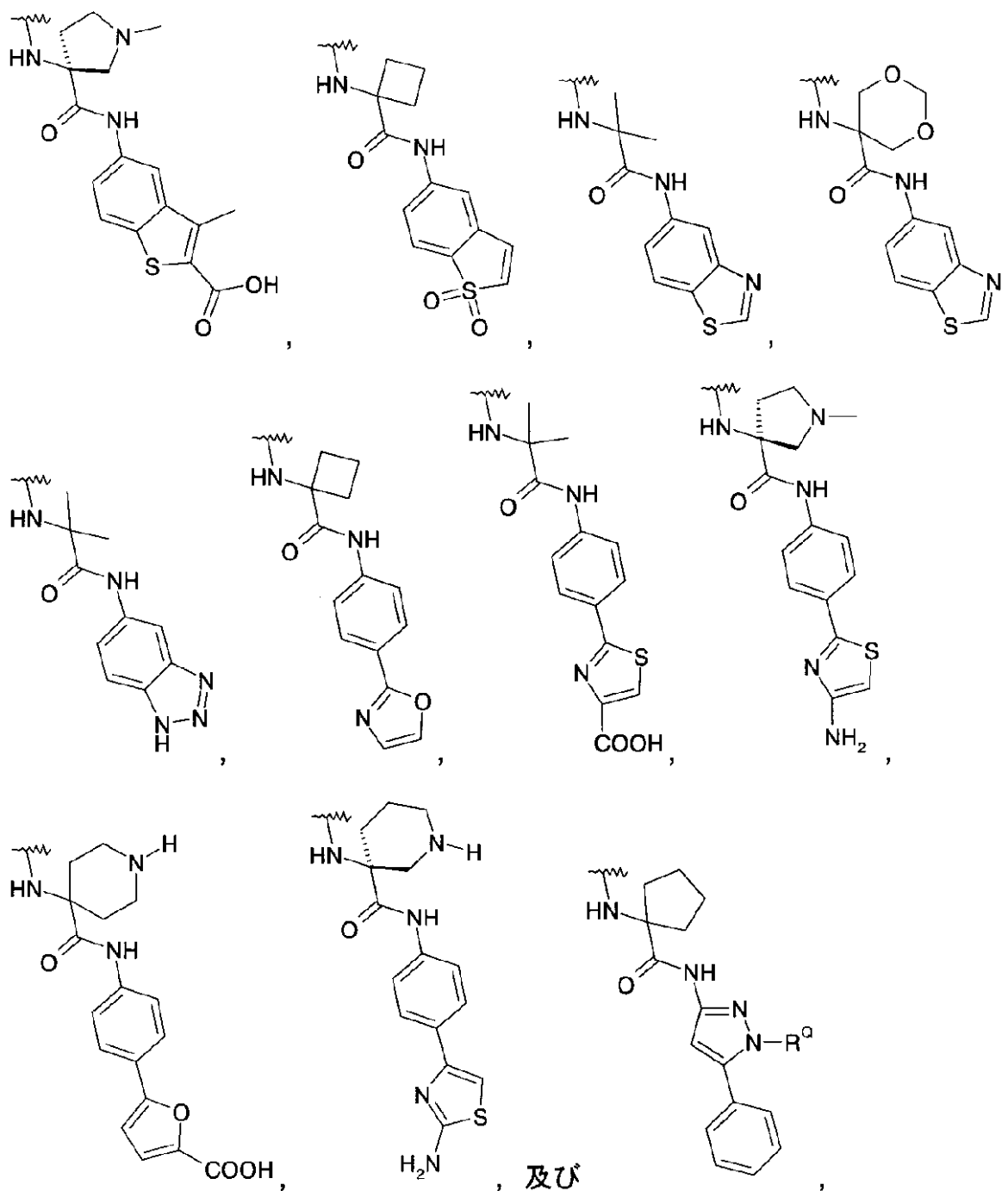
30

40

【0233】



## 【化 101】



10

20

30

## 【0234】

ここで、示したすべての環式基は任意にR<sup>160</sup>；最も好ましくはフッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ、エトキシ、アミノ、NH(CH<sub>3</sub>)、メチル、エチル、i-プロピル及びn-プロピルから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>170</sup>は、それぞれ独立に前記定義どおり；好ましくはR<sup>170</sup>は、H、F、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、又はシクロプロピル；最も好ましくはH、F、-CH<sub>3</sub>、又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>と定義され；かつ

R<sup>Q</sup>は、それぞれ独立に前記定義どおり；好ましくはR<sup>Q</sup>は、H、(C<sub>1-6</sub>アルキル)、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-4</sub>)アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル；最も好ましくはH又はメチルと定義される。

## 【0235】

R<sup>2</sup>:

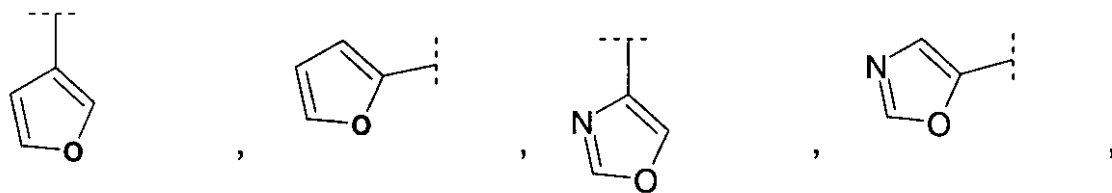
好ましくは、R<sup>2</sup>はR<sup>21</sup>であり、R<sup>21</sup>はフェニル又は下記式の群から選択されるHetであり

40

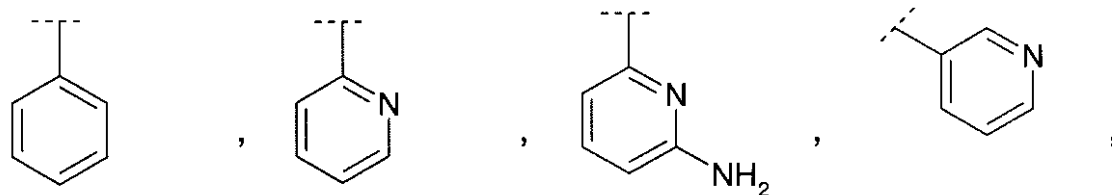
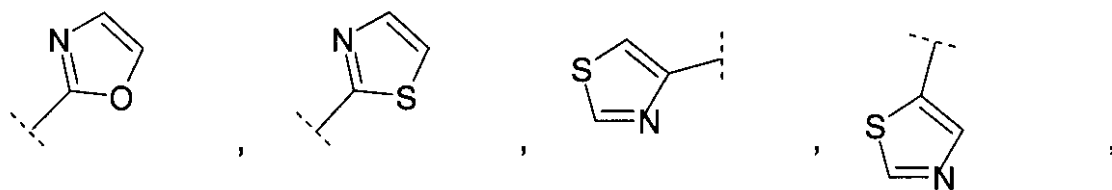
50

【 0 2 3 6 】

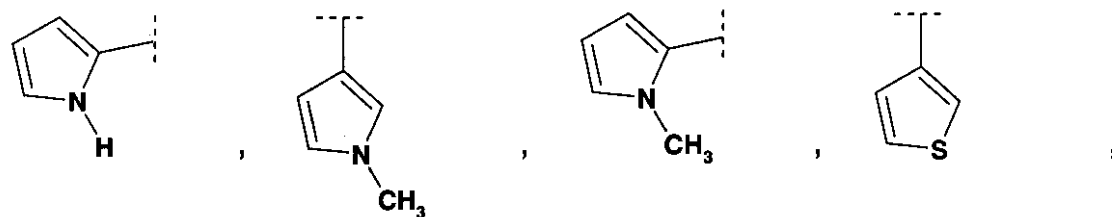
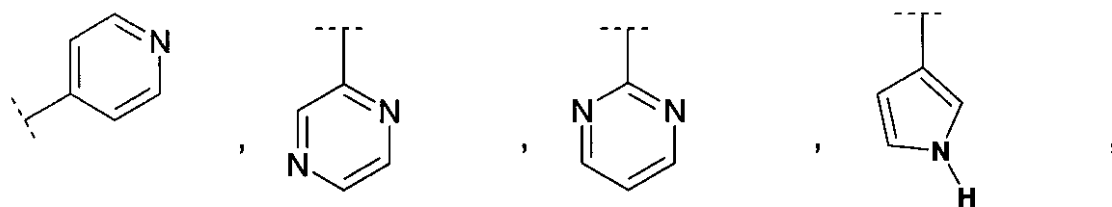
【 化 1 0 2 】



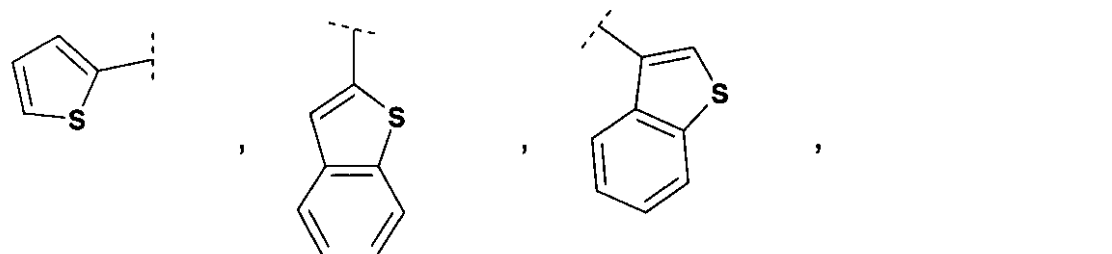
10



20



30



40

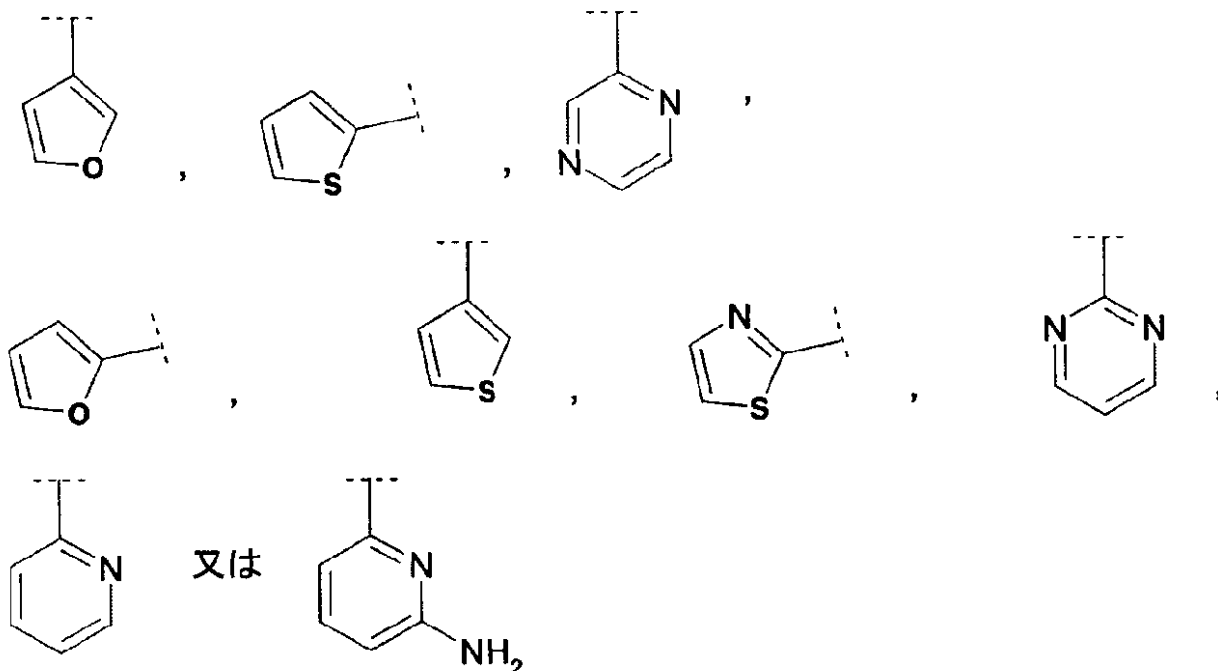
【 0 2 3 7 】

かつ前記 $R^{21}$ は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい。

$R^2$ の非常に最も好ましい定義は、下記式の基であり、

【 0 2 3 8 】

## 【化 1 0 3】



10

20

## 【 0 2 3 9】

すべて無置換又は定義どおりに置換されていてもよい。

上記定義したように $R^2$ が置換されている場合、それは好ましくは以下の基：

- ハロゲンから選択される1～3個の置換基；

-  $\text{NO}_2$ 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び

- 以下の基：

a)  $(\text{C}_{1-4})$ アルキル又は $(\text{C}_{1-4})$ アルコキシ（両方とも任意に $\text{OH}$ 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4})$ アルキル）；1～3個のハロゲン原子、アミノ、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ で置換されていてもよい）；

b)  $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$  ( $\text{R}^{111}$ と $\text{R}^{112}$ が両方とも独立に $\text{H}$ 、 $(\text{C}_{1-4})$ アルキルであり、又は $\text{R}^{112}$ が $(\text{C}_{3-7})$ シクロアルキル、 $(\text{C}_{1-3})$ アルキル $(\text{C}_{3-7})$ シクロアルキル、フェニル、ベンジルであり；或いは両 $\text{R}^{111}$ と $\text{R}^{112}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と窒素-含有ヘテロ環を形成し、前記各アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、フェニル及びベンジルは、任意にハロゲン、又は $-\text{OR}^{2h}$ 若しくは $\text{N}(\text{R}^{2h})_2$ （各 $\text{R}^{2h}$ が独立に $\text{H}$ 、 $(\text{C}_{1-4})$ アルキルであり、又は両 $\text{R}^{2h}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と窒素-含有ヘテロ環を形成している）で置換されていてもよい）；

c)  $\text{NHCOR}^{117}$  ( $\text{R}^{117}$ は $(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ アルキル又は $\text{O}(\text{C}_{3-7})$ シクロアルキルである）；及び

e)  $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4})$ アルキル、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4})$ アルキル $_2$ ；

から選択される1～2個の置換基；

から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている。

## 【 0 2 4 0】

$\text{R}^2$ の最も好ましい置換基は、以下の基から選択される。

- フッ素から選択される1～2個の置換基；

- 塩素、臭素、 $\text{NO}_2$ 、シアノから選択される置換基；及び

- 以下の基：

a) メチル、トリフルオロメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又は*i*-プロポキシ（前記メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、エトキシ、*n*-プロポキシ及び*i*-プロポキシは任意に $\text{OH}$ 、メトキシ、アミノ、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ で置換されていてもよい）；

30

40

50

b)  $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$  (両  $\text{R}^{111}$  及び  $\text{R}^{112}$  は独立に H 又はメチルであり、或いは  $\text{R}^{112}$  がフェニル又はベンジルである) ;

c)  $\text{NHCOR}^{117}$  ( $\text{R}^{117}$  はメチル又はメトキシである) ; 及び

e)  $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  ;

から選択される 1~2 個の置換基。

#### 【0241】

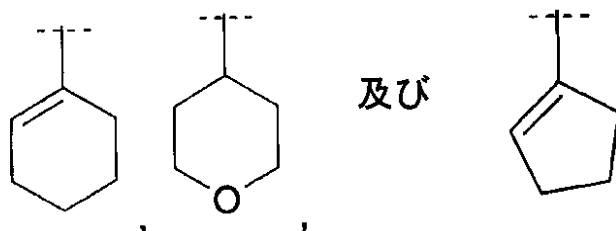
$\text{R}^3$ :

$\text{R}^3$  は、好ましくは  $(\text{C}_{3-7})$  シクロアルキル、 $(\text{C}_{5-7})$  シクロアルケニル、 $(\text{C}_{6-10})$  ビシクロアルキル、 $(\text{C}_{6-10})$  ビシクロアルケニル、又は Hcy から選択され、ここで、前記基は無置換又はハロゲン、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル及び / 又は  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  アルキル (該アルキル基はフッ素化されていてもよい) で一-又は二-置換されている。

最も好ましくは、 $\text{R}^3$  はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル、或いは以下の基から選択される基である。

#### 【0242】

#### 【化104】



#### 【0243】

ここで、すべての前記環式基は無置換或いはフッ素、 $\text{C}_{1-3}$  アルキル又は  $\text{CF}_3$  で置換されている。

非常に最も好ましい  $\text{R}^3$  の意味は、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。

#### 【0244】

$\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^{4b}$ 、 $\text{R}^5$ :

好ましくは、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^{4b}$ 、 $\text{R}^5$  は、それぞれ独立に H、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $(\text{C}_{1-4})$  アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_{1-4})$  アルコキシ、 $-\text{O}-(\text{C}_{3-7})$  シクロアルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$  アルキル- $(\text{C}_{3-7})$  シクロアルキル、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$  アルキル-アリール、 $-\text{O}-\text{Het}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$  アルキル- $\text{Het}$ 、 $\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ 、又は  $\text{COR}^{\text{O}}$ 、 $\text{NR}^{\text{N}2}\text{COR}^{\text{C}}$ 、 $\text{CONR}^{\text{N}2}\text{R}^{\text{N}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{N}3}\text{CONR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ 、特に  $\text{NHCO}(\text{C}_{1-4})$  アルキル又は  $\text{CONHR}^{\text{N}1}$ 、 $\text{NHCONHR}^{\text{N}1}$  であり ;

$\text{R}^{\text{O}}$ 、 $\text{R}^{\text{N}1}$ 、 $\text{R}^{\text{N}2}$ 、 $\text{R}^{\text{N}3}$  は定義どおり ; 好ましくは  $\text{R}^{\text{O}}$ 、 $\text{R}^{\text{N}1}$  は相互独立に H、 $(\text{C}_{1-4})$  アルキル、アリール、 $(\text{C}_{1-3})$  アルキル-アリール (アリールは好ましくは任意に置換されていてもよいフェニルである) ; かつ好ましくは  $\text{R}^{\text{N}2}$ 、 $\text{R}^{\text{N}3}$  は、H 又はメチルであり ; ここで、すべての前記アルキル基は、アルコキシも含め、フッ素で一-、二-又は三置換されていてもよく、或いは塩素又は臭素で一-置換されていてもよい。

最も好ましい置換基  $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^{4b}$ 、 $\text{R}^5$  は、それぞれ独立に H、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、メチル、 $\text{CF}_3$ 、メトキシ、カルボキシ、アミノ、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NHCONHMe}$ 、 $-\text{CO}-\text{NMe}_2$  又は  $-\text{NHCONMe}_2$  ; 特に H、メチル又はメトキシである。好ましくは、 $\text{R}^{4a}$  は H 又はメチルである。非常に最も好ましくは、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^{4b}$ 、 $\text{R}^5$  から選択される置換基の少なくとも 2 個は H である。

#### 【0245】

$\text{R}^{60}$ :

置換基  $\text{R}^{60}$  は、好ましくは、それぞれ以下の基 :

- ハロゲンから選択される 1~3 個の置換基 ;
- $\text{NO}_2$ 、シアノ、アジドから選択される置換基 ; 及び
- 以下の基 :

a)  $(\text{C}_{1-4})$  アルキル、 $(\text{C}_{3-7})$  シクロアルキル、 $(\text{C}_{2-4})$  アルケニル、 $(\text{C}_{2-4})$  アルキニル、 $(\text{C}_{1-}$

3) アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル (すべて任意にR<sup>150</sup>で置換されていてもよい) ;

b) OR<sup>0</sup> ;

e) N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> ;

f) N(R<sup>N2</sup>)COR<sup>C</sup> ;

j) COOR<sup>0</sup> ;

k) CON(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> ;

l) フェニル、Het、(C<sub>1-3</sub>アルキル)フェニル又は(C<sub>1-3</sub>アルキル)Het ;

(ここで、Hetはフラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロピラン、ピリジニル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、ホモピペリジン及びホモピペラジンから選択され ;  
前記R<sup>N1</sup>、R<sup>C</sup>及び／又はR<sup>0</sup>は任意に、定義どおりのR<sup>150</sup>で置換されていてもよい) ;  
から選択される1~3個の置換基 ;

10

から独立に選択される1~4個の置換基と定義される。

#### 【0246】

R<sup>150</sup> :

R<sup>150</sup>は、好ましくはそれぞれ以下の基 :

- 1~3個のフッ素-置換基 ;

- 塩素、臭素、ヨウ素、NO<sub>2</sub>、シアノ、アジドから選択される置換基 ; 及び

- 以下の基 :

a) (C<sub>1-3</sub>)アルキル、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル  
(すべて任意にR<sup>160</sup>で置換されていてもよい) ;

20

b) OR<sup>0</sup> ;

e) N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> ;

f) N(R<sup>N2</sup>)COR<sup>C</sup> ;

j) COOR<sup>0</sup> ;

k) CON(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> ;

(前記R<sup>N1</sup>、R<sup>C</sup>及び／又はR<sup>0</sup>は任意に、定義どおりのR<sup>150</sup>で置換されていてもよい) ;  
から選択される1~3個の置換基 ;

から独立に選択される1~4個の置換基と定義される。

#### 【0247】

R<sup>160</sup> :

R<sup>160</sup>は、好ましくは以下の基 :

- 1、2又は3個のフッ素置換基 ; 及び

塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、COOH、COOCH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NHC(=O)CH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>3</sub>及びCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>から選択される置換基 ;

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義される。

30

R<sup>0</sup>、R<sup>C</sup> :

好ましくは、R<sup>0</sup>、R<sup>C</sup>は、独立に(C<sub>1-4</sub>)アルキル、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、フェニル、ベンジル、Het、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-Hetから選択され ;  
すべて任意に定義どおりに置換されていてもよく ; かつR<sup>0</sup>はHでもよい。

40

#### 【0248】

R<sup>N1</sup>、R<sup>N2</sup>、R<sup>N3</sup>、R<sup>N4</sup> :

R<sup>N1</sup>は、好ましくはH、(C<sub>1-4</sub>)アルキル、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、Het、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-Hetから選択され ; 前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、Het及びアルキル-Hetは、任意に定義どおりに置換されていてもよく ; かつ

R<sup>N2</sup>、R<sup>N3</sup>、R<sup>N4</sup>は、H、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルから独立に選択され ; すべて任意にメチル、フッ素、カルボキシ又は

50

メトキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記エチル、n-プロピル又はi-プロピル、好ましくはN-原子に直接結合していないそのC-原子は、任意にドロキシ、メトキシ、アミノ、-NH(CH<sub>3</sub>)及び／又は-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>で置換されていてもよく；かつ

a) 基N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>の場合、R<sup>N2</sup>とR<sup>N1</sup>、或いは

b) 基NR<sup>N3</sup>-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>の場合、R<sup>N3</sup>とR<sup>N1</sup>、又はR<sup>N2</sup>とR<sup>N1</sup>が、

一緒に共有結合して5-、6-若しくは7-員飽和ヘテロ環（さらにO、N、及びSから選択される1個のヘテロ原子を有しうる）を形成していてもよく、前記ヘテロ環は任意に、定義どおりに置換されていてもよい。

#### 【0249】

表1～8に提示した式Iのすべての化合物は、この発明の範囲内に包含される。

この発明の好ましい化合物を表に列挙する。特に、例えば請求項51、52、53、54及び55に含まれる当該化合物のように200nM未満のIC<sub>50</sub>値を示す、これら表の化合物が好ましい。

（ポリメラーゼ活性）

式(I)の化合物の、HCVのRNA依存性RNAポリメラーゼによるRNA合成を阻害する能力は、RNA依存性RNAポリメラーゼ活性を測定できるいずれの検定法によっても実証することができる。好適な検定法は実施例で述べる。

（RNA依存性RNAポリメラーゼ活性の特異性）

本発明の化合物がHCVポリメラーゼの特異的阻害によって作用することを実証するため、本化合物をDNA依存性ポリメラーゼ検定法で阻害活性について試験することができる。

式(I)の化合物、又はその治療的に許容する塩の1種を抗ウイルス薬として利用する場合、哺乳類、例えばヒト、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ又はマウスに、該化合物の溶解性と化学的性質、選択した投与経路及び標準的生物学的プラクティスによって決まる割合の1種以上の薬学的に許容しうる担体を含む媒体中、経口、局所又は全身投与する。

経口投与では、化合物又はその治療的に許容しうる塩は、それぞれ薬学的に許容しうる担体中、約25～500mgの範囲の所定量の活性成分を含有するカプセル剤又は錠剤のような単位剤形で配合することができる。

局所投与では、本化合物は、0.1～5%、好ましくは0.5～5%の活性薬を含有する薬学的に許容しうる媒体中で配合することができる。該製剤は、溶液、クリーム又はローションの形態でよい。

非経口投与では、薬学的に許容しうる媒体又は担体との組成物中、静脈内、皮下又は筋肉内注射のいずれかによって式(I)の化合物を投与する。注射による投与では、無菌水性媒体中溶液内で本化合物を使用することが好ましく、緩衝剤又は保存剤及び溶液を等張にするために十分な量の治療的に許容しうる塩又はグルコースのような他の溶質をも含むうる。

上記製剤に好適な媒体又は担体は、薬学テキスト、例えば、"Remington's The Science and Practice of Pharmacy", 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995、又は"Pharmaceutical Dosage Forms And Drugs Delivery Systems", 6th ed., H.C. Anselら, Eds., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995に記載されている。

本化合物の用量は、選択した投与形態と特定の活性薬によって変わる。さらに、治療を受ける特定の宿主によって変わる。一般的に、治療はその状況下で最適な効果に達するまで小増分で開始する。一般に、最も望ましくは、いかなる有害又は有毒な副作用を生じさせることなく、一般的に抗ウイルス的に有効な結果を与える濃度レベルで式Iの化合物を投与する。

経口投与では、1日につき体重1kg当たり10～200mgの範囲、好ましくは25～150mg/kgの範囲で本化合物又はその治療的に許容しうる塩を投与する。

全身投与では、1日につき体重1kg当たり10～150mgの用量で式(I)の化合物を投与するが、上述した変化が生じる。有効な結果を果たすために、最も望ましくは1日につき約10～100mg/体重kgの範囲の用量を使用する。

#### 【0250】

この発明の組成物が式 I の化合物と 1 種以上の追加の治療又は予防薬の組合せを含む場合、化合物と追加薬の両者は、単療法レジメで普通に投与される用量の約 10～100%、さらに好ましくは約 10～80% の用量レベルで存在すべきである。

これら化合物又はその薬学的に許容しうる塩を薬学的に許容しうる担体と一緒に配合すると、結果の組成物をヒトのような哺乳類にインビボ投与して HCV ポリメラーゼを阻害し、或いは HCV ウイルス感染症を治療又は予防することができる。このような治療は、限定するものではないが、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、若しくは  $\gamma$ -インターフェロンのような免疫調節薬；リバビリン、アマンタジンのような他の抗ウイルス薬；HCV NS5B ポリメラーゼの他のインヒビター；限定するものではないが、ヘリカーゼ、NS2/3 プロテアーゼ、NS3 プロテアーゼ、若しくは内部リボゾーム入口部位 (IRES) を含む HCV ライフサイクル内の他の標的のインヒビター；又はその組合せを含む薬剤とこの発明の化合物を併用して達成することもできる。追加薬をこの発明の化合物と組み合わせて単剤形をつくることができる。代わりに、これら追加薬を多剤形の一部として別個に哺乳類に投与することができる。

10

#### 【0251】

(方法論及び合成)

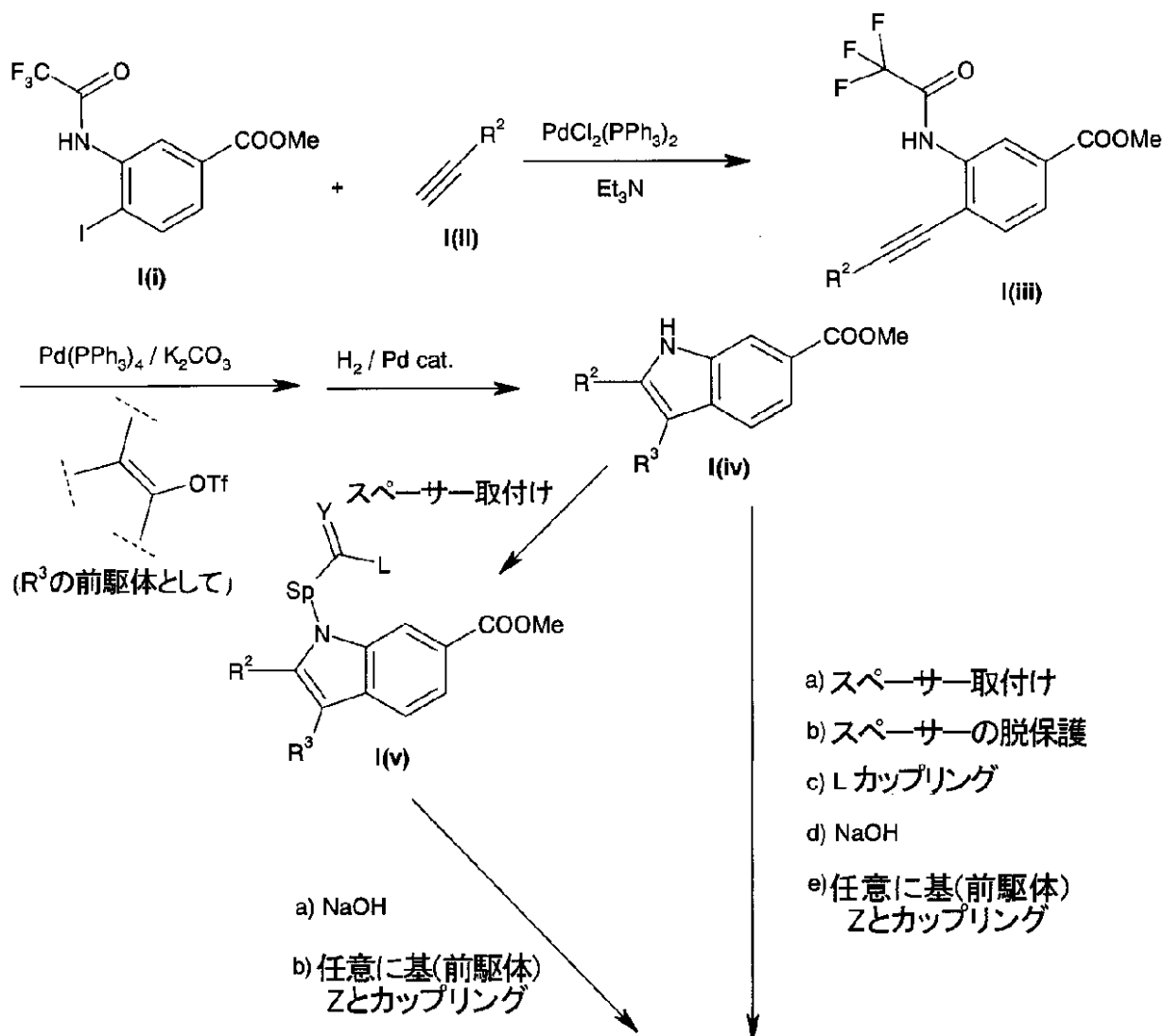
本発明のインドール誘導体又は類似体は、J.W. Ellingboe ら (Tet. Lett. 1997, 38, 79 63) 及び S. Cacchi ら (Tet. Lett. 1992, 33, 3915) によって記述されたもののような既知の文献シーケンスを適応させることによって、既知の単環式芳香族化合物から調製することができる。以下に示すスキーム 1 ( $R^1$ 、 $R^2$ 、Sp、Y 及び L は本明細書で述べたとおりである) は、これら手順をこの発明の式 I の化合物の合成に適応させる方法を示す。

20

スキーム 1

#### 【0252】

## 【化 1 0 5】



## 式I.1の化合物

## 【0 2 5 3】

スキーム 1 に示した経路の実施では、金属触媒 (例えば  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  等のようなパラジウム金属複合体)、塩基 ( $\text{Et}_3\text{N}$ 、DIEA 等又は金属炭酸塩、フッ化物及びリン酸塩を含む無機塩基性塩)、及び場合によってさらにホスフィンリガンド (トリアリール又はヘテロアリールホスフィン、dppe、dppf、dppp 等) の存在下、適宜保護した形態の 3-トリフルオロアセトアミド-4-ヨード安息香酸 I(i) をアルキン I(ii) と反応させる。この反応の好適な溶媒として、 $20^\circ\text{C} \sim 170^\circ\text{C}$  の範囲の温度で DMF、ジオキサン、THF、DME、トルエン、MeCN、DMA 等が挙げられ、或いは化合物を一緒に加熱することで溶媒なしでよい。代わりに、J.W. Ellingboe ら (Tet. Lett. 1997, 38, 7963) に記載されているように、適宜保護した形態の 3-アミノ-4-ヨード安息香酸塩についてクロス-カップリング反応を行い、かつ次の工程で該アミノ基をトリフルオロアセチル化することができる。

上述した条件と同様のクロス-カップリング条件下での上記ジアリールアルキン I(iii) とエノールトリフラート又は等価物の反応は、二重結合の水素付加後、インドール誘導体 I(iv) を与える。エノールトリフラートは既知であり、対応するケトンから以下の文献公開の方法で調製することができる (例えば、シクロヘキセントリフラートはシクロヘキサノン、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (triflic anhydride) 及びヒンダード有機塩



基、例えば2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンから調製することができる)。元々R<sup>3</sup>に存在する二重結合の水素付加は、金属触媒(好ましくはPd)の存在下、適切な溶媒(低級アルキルアルコール、THFなど)中、水素ガス又は水素供与体(ギ酸アンモニウム、ギ酸など)によって行うことができる。

【0254】

次に、窒素上で適切なスペーサー(Sp)によってインドール誘導体I(iv)をアルキル化し、必要ならばさらに合成してN-アルキル化インドールカルボキシレート(Y、Sp及びLは本明細書の定義どおりである)を得る。

最後に、インドールエステル保護基の加水分解後、生じたカルボキシインドール誘導体を適切なZ基とカップリングさせて式1の化合物に変換する。6-インドールカルボン酸とアミン又はアルコールの縮合は、TBTU、HATU、BOP、BroP、EDAC、DCC、イソブチルクロロホルメート等のような標準的アミド結合形成試薬を用いて、或いはアミンとの縮合前に対応する酸塩化物への変換によるカルボキシル基の活性化によって達成することができる。この工程の後、いずれの残存保護基も除去して式I.1の化合物を得る。

代わりに、式I.1の化合物は、例えばP. Gharagozlooら(Tetrahedron 1996, 52, 10185)又はK. Freter (J. Org. Chem. 1975, 40, 2525)によって記載されているような文献手順を以下のように適応させて、予め存在するインドールコアからの合成によって調製することができる。このような方法論をスキーム2に示す。

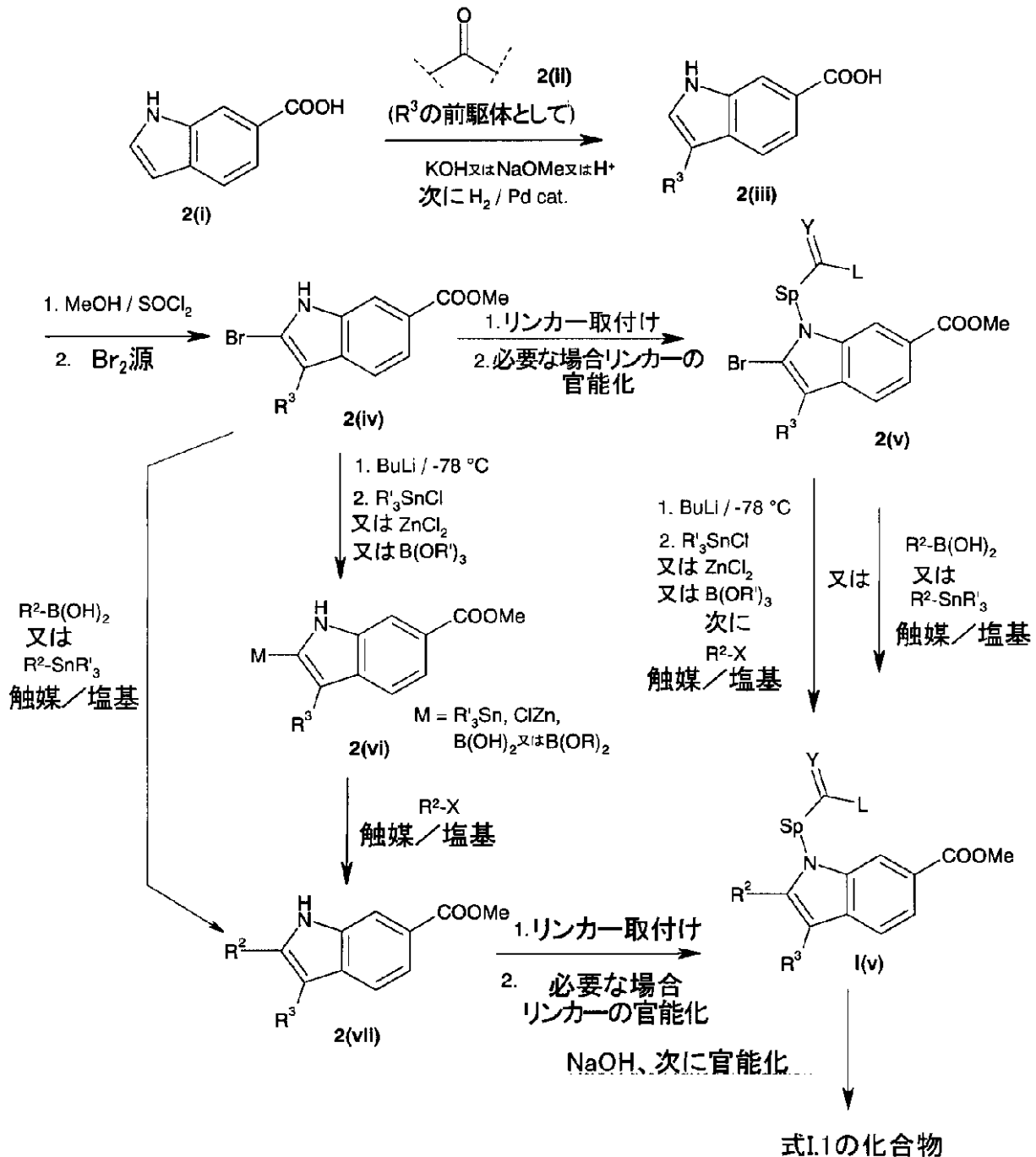
【0255】

スキーム2

10

20

【化106】



スキーム 2 に示した経路の実施では、S. Kamiya ら (Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 169 2) の方法に従って調製することもできる市販の 6-インドールカルボン酸 2(i) を出発原料として使用する。酸性アルドール型条件下でインドール 2(i) をケトン 2(ii) と反応させる。この縮合に作用する適切な条件は、 $-20^\circ C \sim 120^\circ C$  の範囲の反応温度で、低級アルキルアルコール (MeOH、EtOH、tertBuOH 等)、THF、ジオキサン、DMF、DMSO、DMA 等のような溶媒中、アルカリ金属の水酸化物、アルコキシド及び水素化物のような強塩基を含む。代わりに、この縮合は、有機酸若しくは鉱酸又は両者を用いて酸性条件下で行うことができる。適切な条件は、 $15^\circ C \sim 120^\circ C$  の範囲の温度で AcOH と水性リン酸の混合物を含む。

次に、既知の方法を用い、エステルの形態 (通常低級アルキル) でカルボン酸基を保護する。インドール 2(iii) の 2-位のハロゲン化 (通常臭化であるがヨウ化でもよい) が 2(iv) を与える。好適なハロゲン化剤として、例えば、元素の臭素、N-ブロモスクシンイミド、三臭化ピリジン、ジブロモヒダントイン及び対応するヨウ素誘導体が挙げられる。この反応に好適な溶媒は反応性ハロゲン化剤に不活性であり、例えば炭化水素、塩化炭化水素 (DCM

、 $\text{CCl}_4$ 、 $\text{CHCl}_3$ ）、エーテル(THF、DME、ジオキサン)、酢酸、酢酸エチル、IPA、及びこれら溶媒の混合物が挙げられる。反応温度は $-40^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ の範囲である。スキーム2に示したようなインドールの臭素化を行うために選択した方法は、L. Chu(Tet. Lett. 1997, 38, 3871)に記載されている。

#### 【0256】

以下の異なる順序で、2-プロモインドール誘導体2(iv)を完全置換した主要中間体I(v)に変換することができる：(1)2-プロモインドールのスズ、ホウ素、亜鉛種などへのトランス-メタル化後、スキーム1で述べたような遷移金属触媒下でのアリール又はヘテロアリールハライドとのクロス-カップリング反応がインドール誘導体2(vii)を与え、次いでスキーム1で述べたように窒素上で合成して主要中間体1(v)を得る。このアプローチでは、インドール性NHを任意にBOC、MOM、SEM、 $\text{SO}_2\text{Ph}$ 等のような既知の保護基で保護する。この順序の後の工程で、リンカー取付け前に保護基を除去する。2-プロモインドール誘導体2(iv)の対応する有機スズ種2(vi)への変換は、アルキルリチウム試薬(例えばnBuLi又はtert-BuLi)又はリチウム金属を用いて初期低温(通常 $-78^\circ\text{C}\sim -30^\circ\text{C}$ )ハロゲン-金属交換によって行う。次に、トリアルキルスズハライド(例えばnBu<sub>3</sub>SnCl又はMe<sub>3</sub>SnCl)又はホウ酸エステル(例えばトリメチル又はトリイソプロピルホウ酸エステル)で過渡的な2-リチオインドール種をトラップする。代わりに、リチオインドール中間体を塩化亜鉛でトラップして対応する有機亜鉛酸塩を形成し、芳香族及びヘテロ芳香族ハライド又は例えばM. Rowley(J. Med. Chem. 2001, 44, 1603)に記載されているようなトリフラートとの遷移金属-触媒クロス-カップリングを受けさせることもできる。代わりに、直接2(iii)からエステル形成後、インドールNH保護及び強塩基(例えばアルキルリチウム、アルカリ金属アミド)による2-Hプロトンの引き抜き後、トランス-メタル化によって、インドール性NHが保護基でマスクされた2(vi)のような種を生成することができる。代わりに、2-プロモインドール2(iv)を直接アリール及びヘテロアリールスタンナン又はホウ酸誘導体にクロス-カップリングさせて直接2(vii)を得ることができる。ホウ素又はスズ有機金属種は市販されており、また標準的文献手順で調製しうる。(2)第2アプローチでは、2-プロモインドール2(iv)をまず窒素上で合成して2(v)を得、次いで上述したようにR<sup>2</sup>にクロス-カップリングさせて同中間体1(v)を得る。

#### 【0257】

有機ホウ素試薬とのクロス-カップリングは、文献に報告されているSuzukiクロス-カップリング反応のいずれの変形によっても行うことができる。これは、通常遷移金属触媒(通常Pd<sup>0</sup>)、トリアリール又はトリヘテロアリールホスフィンリガンド、無機塩化物(例えばLiCl)のような添加剤、及び塩基(通常ナトリウム又はカリウムの炭酸塩又はリン酸塩のような水性無機塩基)の使用を含む。この反応は、通常アルコール性溶媒(EtOH)、DME、トルエン、THF等の中、 $25^\circ\text{C}\sim 140^\circ\text{C}$ で行う。

スズ試薬とのクロス-カップリングは文献に報告されているStilleクロス-カップリング反応のいずれの変形によっても行うことができる。これは、通常遷移金属触媒(通常Pd<sup>0</sup>)、トリアリール又はトリヘテロアリールホスフィンリガンド、及び添加剤無機塩化物(例えばLiCl)又はヨウ化物(例えばCuI)の使用を含む。この反応に好適な溶媒として、 $25^\circ\text{C}\sim 140^\circ\text{C}$ の範囲の温度でトルエン、DMF、THF、DME等が挙げられる。そして、スキーム1で述べたように、中間体I(v)を式I.1の化合物に変換する。

インドール誘導体の窒素をアルキル化するための反応条件は当業者に周知であり、適切な溶媒中(THF、ジオキサン、DME、DMF、MeCN、DMSO、アルコール等のような)、 $-78^\circ\text{C}\sim 140^\circ\text{C}$ の範囲の温度で、アルカリ金属の塩化物、水酸化物、炭酸塩、アミド、アルコキシド及びアルキルメタルのような強塩基の使用を含む。インドールアニオンのアルキル化には求電子形態のSpを使用する。このような求電子種として、ヨウ化物、臭化物、塩化物及びスルホン酸エステル(メシラート、トシラート、ブロシラート(brosylate)又はトリフラート)が挙げられる。

#### 【0258】

(実施例)

10

20

30

40

50

以下の非限定例によって本発明をさらに詳述する。すべての反応は窒素又はアルゴン雰囲気内で行った。温度は摂氏度で与える。フラッシュクロマトグラフィーはシリカゲル上で行った。溶液のパーセンテージ又は比率は、別に言及しない限り体積-対-体積の関係で表す。質量スペクトル分析はエレクトロスプレー質量分析法で記録した。前記及び以後、以下の略語又は記号を使用する。

AcOH：酢酸

BOC又はBoc：tert-ブチルオキシカルボニル

BOP：ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

BroP：プロモトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

Bu：ブチル

Cbz：カルボベンジルオキシカルボニル；

DBA：ジベンジリデンアセトン；

DBU：1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

DCC：1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM：ジクロロメタン

DEPC：ピロ炭酸ジエチル；

DIEA：ジイソプロピルエチルアミン；

DMAP：4-(ジメチルアミノ)ピリジン；

DME：ジメトキシエタン；

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；

DMSO：ジメチルスルホキシド；

dppe：1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン

dppf：1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

dppp：1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン

DTT：ジチオスレイトール

EDAC：EDC参照

EDC：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド

EDTA：エチレンジアミン四酢酸

ES<sup>-</sup>：エレクトロスプレー(負イオン化)

ES<sup>+</sup>：エレクトロスプレー(正イオン化)

Et：エチル；

Et<sub>2</sub>O：ジエチルエーテル；

EtOAc：酢酸エチル；

EtOH：エタノール

Fmoc：9-フルオレニルメチルオキシカルボニル

HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HBTU：O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HOAT：1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC：高速液体クロマトグラフィー；

IPA：酢酸イソプロピル

<sup>i</sup>Pr：イソプロピル

<sup>i</sup>PrOH：イソプロパノール

Me：メチル；

MeCN：アセトニトリル；

MeOH：メタノール；

MOM：メトキシメチル；

10

20

30

40

50

MS(ES)：エレクトロスプレー質量分析法；

NMP：N-メチルピロリドン

PFU：プラーク形成単位；

Ph：フェニル；

RNasin：Promega Corporation製リボヌクレアーゼインヒビター

RT：室温(約25℃)

SEM：トリメチルシリルエトキシメチル；

TBE：トリス-ボレート-EDTA；

TBME：tert-ブチルメチルエーテル

TBTU：2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート；

10

tBu：tert.-ブチル；

TFA：トリフルオロ酢酸；

TFAA：トリフルオロ酢酸無水物；

THF：テトラヒドロフラン；

TLC：薄層クロマトグラフィー

Tris：2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール

UMP：ウリジン5'-ーリン酸

UTP：ウリジン5'-三リン酸

【0259】

20

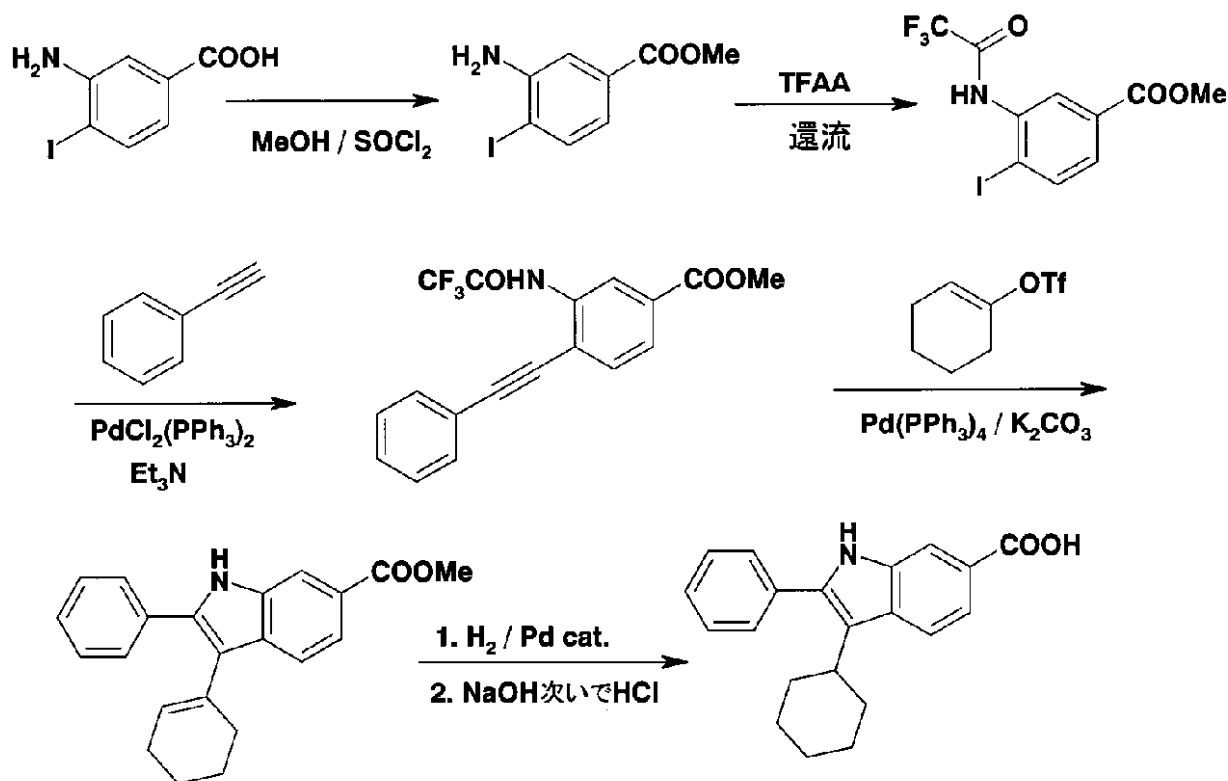
実施例1～33は、この発明の代表化合物の合成法を示す。

実施例1

3-シクロヘキシル-2-フェニルインドール-6-カルボン酸：

【0260】

【化107】



30

40

【0261】

3-アミノ-4-ヨード安息香酸メチル：

3-アミノ-4-ヨード安息香酸(13.35g, 50.8mmol)をMeOH(150mL)に加え、SOCl<sub>2</sub>(4.8mL, 65.8mmol, 1.3当量)を添加した。混合物を3時間還流させてから減圧下揮発分を除去した。残留

50

物をMeOHと3回共-エバポレートし、真空中乾燥させた(15.23g)。

3-トリフルオロアセトアミド-4-ヨード安息香酸メチル：

上記アニリン誘導体(14.53g, 52mmol)をDCM(200mL)に溶かし、TFAA(15mL, 104mmol)を加えた。暗紫色溶液を一晩中還流させた。減圧下揮発分を除去し、溶出液としてDCMを用いてシリカゲルの短パッドに残留物を通した。ピンク色固体として所望生成物を得た(13.81g)：MS (ES<sup>-</sup>) m/z 371.9 (M-H)。

4-フェニルエチニル-3-(2,2,2-トリフルオロ-エタノイルアミノ)-安息香酸メチルエステル：

上記ヨウ化物(0.742g, 2mmol)、フェニルアセチレン(0.37mL, 3.9mmol, 1.7当量)とEt<sub>3</sub>N(6mL)をアルゴン下、乾燥フラスコ内に充填した。PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.241g, 0.3mmol)を加え、HPLC分析で完了と判定されるまで混合物を室温で攪拌した(約5時間)。減圧下、反応混合物を1/2体積まで濃縮し、水(80mL)で希釈した。混合物をEtOAc(3×100mL)で抽出し、有機抽出物を5%HCl(100mL)、後(100mL)及び食塩水(40mL)で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>上で乾燥後、溶出液として20%EtOAc-ヘキサンを用いてフラッシュクロマトグラフィーで残留物を精製し、黄褐色固体として所望のクロス-カップリングしたアルキレンを得た(0.442g)：MS (ES<sup>+</sup>) m/z 348.0 (MH<sup>+</sup>)。

3-(シクロヘキセニル)-2-フェニルインドール6-カルボン酸メチル：

炎乾燥フラスコを細粉の無水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.153g, 1.1mmol)と上記アルキレン誘導体(0.390g, 1.1mmol)で充填した。乾燥DMF(4mL)を加え、アルゴン流で懸濁液を脱気した。A.G. Martinez, M. Hanackら(J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 1237)に記載されている手順又は文献記載の等価法に従って調製したシクロヘキサノン由来エノールトリフラート(0.802g, 3.3mmol, 3当量)を添加後、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.086g, 0.07mmol)を加え、混合物を室温で8時間攪拌した。真空中DMFを除去し、溶出液としてDCMを用いて残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した(0.260g)：MS (ES<sup>+</sup>) m/z 332.2 (MH<sup>+</sup>)。

3-シクロヘキシル-2-フェニルインドール-6-カルボン酸メチル：

溶媒としてMeOHを用い、常法で20%Pd(OH)<sub>2</sub>上で上記物質を水素化した(1atmのH<sub>2</sub>ガス)。触媒の除去後、所望のシクロヘキサンインドールを単離した：MS (ES<sup>+</sup>) m/z 334.1 (MH<sup>+</sup>)。

3-シクロヘキシル-2-フェニルインドール-6-カルボン酸：

MeOH(10mL)と2N NaOH(6mL)の混合物中、HPLC分析で示されるように加水分解が完了するまで上記メチルエステル(0.154g, 0.15mmol)を一晩中還流させた。室温に冷却後、2N HCl(5mL)、次いでAcOHを添加してpH7にした。減圧下MeOHを除去し、水(50mL)を加え、生成物をEtOAcで抽出した。抽出液を水と食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。減圧下揮発分の除去により、明橙色固体として実施例1の表題のインドールカルボン酸を得た(0.149g)：MS (ES<sup>-</sup>) m/z 319 (M-H)。

フェニルアセチレンに代えて2-エッチニルピリジンを使用することを除き、同一手順で3-シクロヘキサン-2-(2-ピリジル)インドール-6-カルボン酸を得た。

【0262】

実施例2

2-ブロモ-3-シクロヘキシル-6-インドールカルボン酸メチル：

【0263】

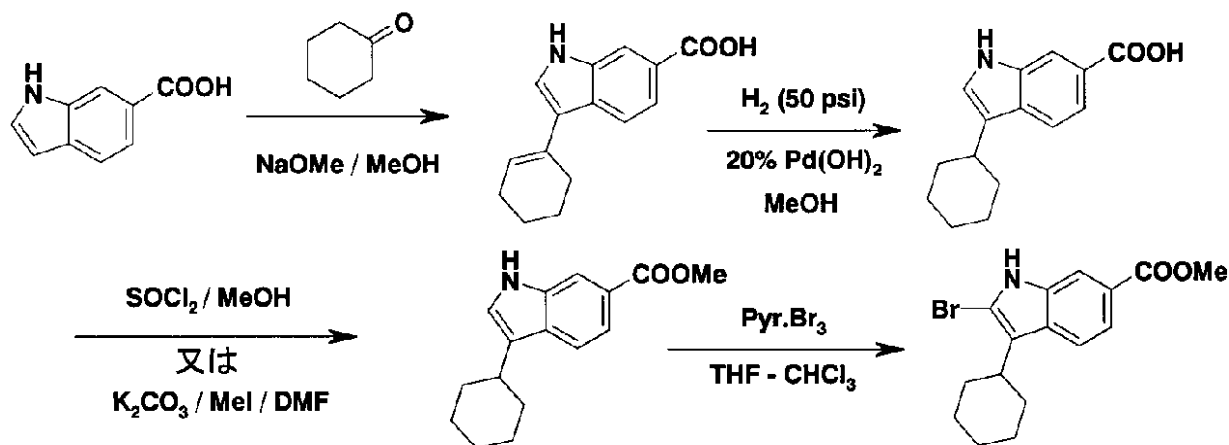
10

20

30

40

## 【化 108】



10

## 【0264】

3-シクロヘキシル-6-インドールカルボン酸：

12Lの丸底フラスコに還流冷却器と機械式攪拌機を備え付け、この系を窒素ガスでパージした。フラスコ内に6-インドールカルボン酸(300.00g, 1.86mole, 3当量)、次にMeOH(5.5L)を充填した。室温で10分間攪拌後、シクロヘキサノン(579mL, 5.58mole)を加えた。メタノール性ナトリウムメトキシド(25%w/w, 2.6L, 11.37mole, 6.1当量)を10分の間少しずつ添加した。混合物を48時間還流させた。室温に冷却後、水(4L)を加え、減圧下メタノールを除去した。残存水相を濃HCl(約1.2L)で酸性にしてpH1にした。生じた黄色がかった沈殿をろ過で集め、水洗し、真空下50℃で乾燥させた。ベージュ色固体として所望のシクロヘキシル誘導体を得た(451.0g, 100%収率)。

20

3-シクロヘキシル-6-インドールカルボン酸：

上記の不飽和誘導体を、溶媒として1:1のTHF-MeOH(2.5L)を用い、20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(10.25g)上で20時間3.8×10<sup>5</sup>Pa(55psi)の水素ガス圧で水素化した。触媒のろ過後、減圧下揮発分を除去し、残留物へキサンを摩砕した。ろ過でベージュ色固体を集め、へキサンの洗浄し、真空下乾燥させた(356.4g, 78%収率)。

3-シクロヘキシル-6-インドールカルボン酸メチル(塩化チオニル手順)：

5Lの丸底フラスコに還流冷却器と機械式攪拌機を備え付け、この系を窒素ガスでパージした。上記インドールカルボン酸(300.00g, 1.233mole)をフラスコ内に充填し、MeOH(2L)中で懸濁させた。塩化チオニル(5mL, 0.0685mole, 0.05当量)を一滴ずつ加え、混合物を48時間還流させた。減圧下揮発分を除去し、残留物をへキサンの摩砕してベージュ色固体を得、へキサンの洗浄し、真空下乾燥させた(279.6g, 88%収率)。

30

3-シクロヘキシル-6-インドールカルボン酸メチル(炭酸塩/ヨードメタン手順)：

滴下ロートと機械式攪拌機を備えた2Lのフラスコを粗製3-シクロヘキシル-6-インドールカルボン酸(99.4g, 0.409mole)で充填し、無水DMF(665mL)を添加後、無水炭酸カリウム(78.13g, 0.565mole)を加えた。ヨードメタン(63.72g, 0.449mole)を35分間攪拌しながら一滴ずつ加えてスラリーにしてから、出発原料が完全に消失するまで(TLC)室温で一晩中攪拌した。結果の懸濁液を水中(1350mL)に注ぎ、4N HCl(200mL)で酸性にしてpH 4にした。生成物をエーテル中に抽出し(3×1700mL)、水と食塩水で洗浄し、乾燥させた(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下揮発分を除去し、残留物をへキサン(700mL)と摩砕した。ベージュ色固体をろ過し、真空下乾燥させた(94.3g, 90%収率)。

40

2-ブromo-3-シクロヘキシル-6-インドールカルボン酸メチル：

L. Chu(Tet. Lett. 1997, 38, 3871)の手順を適応させて3-シクロヘキシル-6-インドールカルボン酸メチル(4.65g, 18.07mmol)をTHF(80mL)とCHCl<sub>3</sub>(80mL)の混合物に溶かした。この溶液を氷浴内で冷却し、ピリジニウムブロミドペルブロミド(ピリジントリブロミド, 7.22g, 22.6mmol, 1.25当量)を添加した。0℃で1.5時間攪拌後、反応完了をTLCで判定した。それをCHCl<sub>3</sub>(200mL)で希釈し、1M NaHSO<sub>3</sub>(2×50mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×50mL)及び

50

食塩水(50mL)で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた後、減圧下溶媒を除去し、残留物をTBME-ヘキサンから結晶させた。ろ過で所望2-ブロモインドール誘導体を集め、ヘキサンで洗浄し、乾燥させた(3.45g)。母液のエバポレーションにより赤色固体を得、ヘキサン中の15%EtOAcを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製してさらに3.62gの純粋物質を得た。合計収量は5.17gだった(85%収率)。

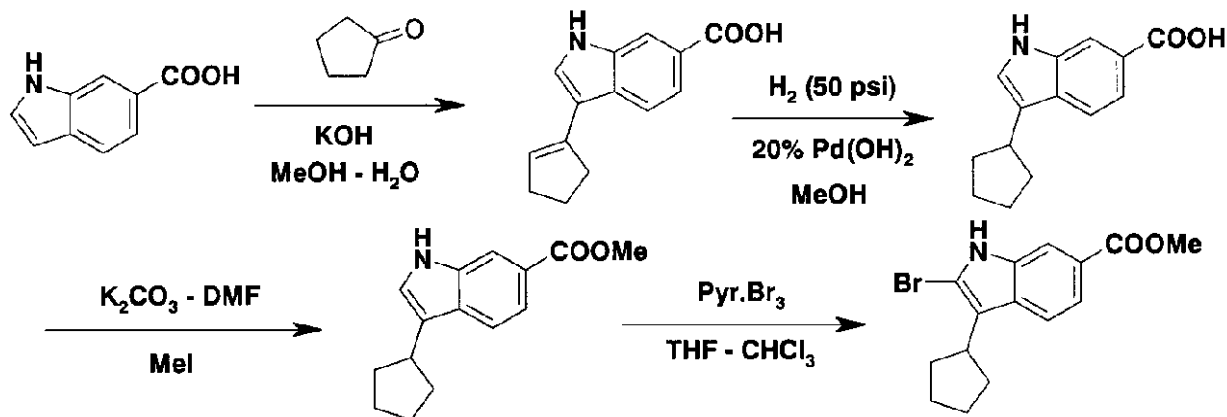
【0265】

実施例3

2-ブロモ-3-シクロペンチル-6-インドールカルボン酸メチル：

【0266】

【化109】



【0267】

3-シクロペンテニル-6-インドールカルボン酸：

機械式攪拌機を備えた3Lの三口フラスコをインドール6-カルボン酸(220g, 1.365mole)とKOHペレット(764.45g, 13.65mole, 10当量)で充填した。水(660mL)とMeOH(660mL)を加え、混合物を75℃に加熱した。ポンプを用いて18時間にわたってシクロペンタノン(603.7mL, 6.825mole, 5当量)を一滴ずつ添加した。反応混合物をさらに3時間攪拌し(HPLCで反応完了を判定後)1時間0℃に冷却した。沈殿したカリウム塩をろ過で集め、TBME(2×500mL)で洗浄してシクロペンタノン自己縮合生成物を除去した。褐色固体を再び水(2.5L)に溶かし、溶液をTBME(2×1L)で洗浄した。濃HCl(425mL)によるpH 3への酸性化後、ベージュ色沈殿をろ過で集め、水洗(2×1L)し、真空下70℃で乾燥させた。粗生成物の重さは275.9g(88.9%質量回収)で、85%の均質性(HPLC)を有した。

3-シクロペンチル-6-インドールカルボン酸：

上記粗生成物(159.56g, 0.70mole)をMeOH(750mL)に溶かし、木炭上20%Pd(OH)<sub>2</sub>(8.00g)を加えた。Parr装置内3.4×10<sup>5</sup>Pa(50psi)の水素ガス下で18時間混合物を水素化した。完了後、ケイソウ土を通する過で触媒を除去し、減圧下溶媒を除去した。結果の褐色固体を真空下70℃で12時間乾燥させた。褐色固体として粗生成物(153.2g)を得、HPLCで77%の均質だった。

3-シクロペンチル-6-インドールカルボン酸メチル：

実施例2で述べた炭酸塩/ヨードメタン手順で上記インドールカルボン酸を対応するメチルエステルに変換した。

2-ブロモ-3-シクロペンチル-6-インドールカルボン酸メチル：

実施例2で述べた手順に従ってピリジニウムブロミドペルブロミドで上記インドールカルボキシレート臭素化した。

【0268】

実施例4

アリール及びヘテロアリールホウ素酸と2-ブロモインドール誘導体のSuzukiクロス-カップリングの一般的手順：

芳香族/ヘテロ芳香族ホウ素酸又はエステル誘導体と実施例2及び3で述べたもののよう

10

20

30

40

50

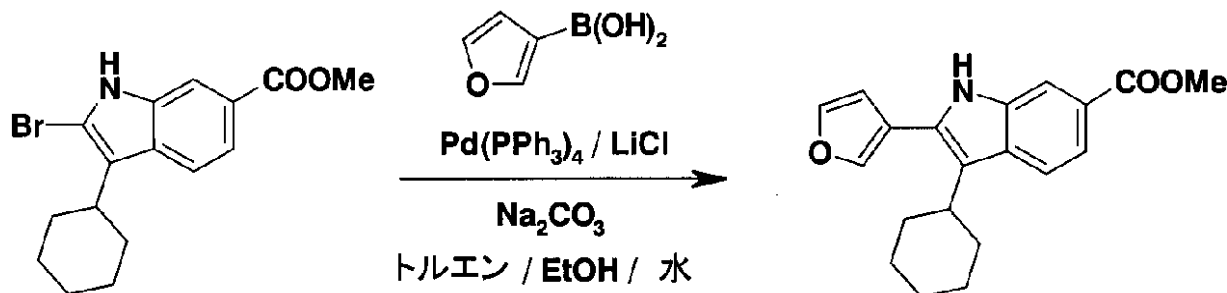


な2-ブロモインドールのクロス-カップリングは、文献に記載され、かつ当業者に周知の標準的な金属触媒Suzukiクロス-カップリング反応のいずれかの変形を用いることができる。以下の実施例は、このようなプロセスの説明に役立つが、限定ではない。

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル：

【0269】

【化110】



10

【0270】

実施例2の2-ブロモインドール(8.92g, 26.5mmol)、3-フランホウ素酸(B.P. Roquesら J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 195; 4.45 g, 39.79mmol, 1.5当量)及びLiCl(2.25g, 53mmol, 2当量)をEtOH(100mL)とトルエン(100mL)の混合物に溶かした。1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(66mL, 66mmol)を加え、混合物を45分間アルゴンで脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3.06g, 2.65mmol, 0.1当量)を加え、混合物をアルゴン下75~85℃で一晩中撹拌した。減圧下溶媒を除去し、残留物を再びEtOAc(500mL)に溶かした。溶液を水、飽和NaHCO<sub>3</sub>(100mL)及び食塩水(100mL)で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>と脱色木炭の混合物上で乾燥させた後、混合物をろ過し、減圧下濃縮した。残留油をTBME(20mL)とヘキサン(40mL)の混合物と摩砕し、氷内で冷却し、沈殿固体をろ過で収集し、ヘキサン中冷25%TBMEで洗浄し、乾燥させた(3.09g)。ろ液と、上記摩砕による洗浄液を混ぜ合わせ、濃縮し、ヘキサン中10-25%EtOAcを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製してさらに4.36gの生成物を得た。実施例4の2-(3-フリル)インドールの合計収量は8.25gだった。

20

【0271】

実施例5

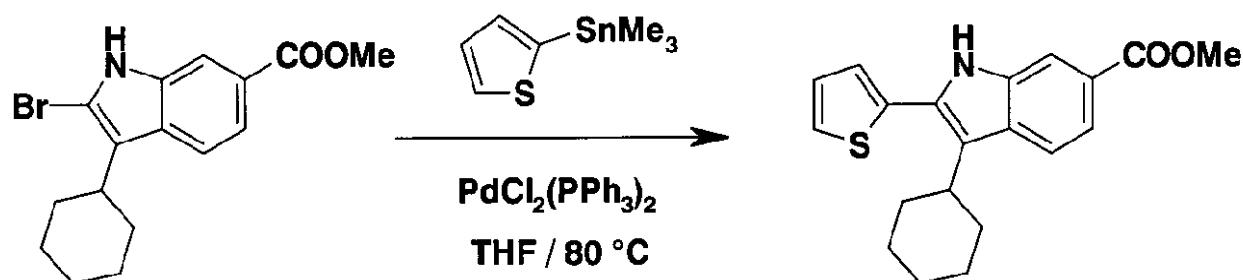
30

アリール及びヘテロアリールスタンナンと2-ブロモインドール誘導体のStilleクロス-カップリングの一般的手順：

芳香族/ヘテロ芳香族スタンナン誘導体と、実施例2及び3で述べたものののような2-ブロモインドールのクロス-カップリングは、文献に記載され、かつ当業者に周知の標準的な金属触媒Stilleクロス-カップリング反応のいずれかの変形を用いることができる。以下の実施例は、このようなプロセスの説明に役立つが、限定ではない。

3-シクロヘキシル-2-チオフェン-2-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル：

【化111】



40

【0272】

還流冷却器を備えた1Lのフラスコを2-トリメチルスタンニルチオフェン(11.16g, 45mmol)

50

)、実施例2の2-ブロモインドール(7.00g, 21mmol)及び無水THF(300mL)で充填した。溶液にアルゴンを1時間通して泡立てることによって溶液を脱気した。触媒、ジクロロ-ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1.76g, 2.5mmol)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下80℃で24時間撹拌した。反応混合物を室温に冷まし、ろ過して固体を除去し、減圧下濃縮した。溶出液として9:1のヘキサン-EtOAcを用いて残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、実施例5の所望2-(2-チオフェン)インドール生成物を得た(7.10g, 99%収率)。

#### 【0273】

##### 実施例6

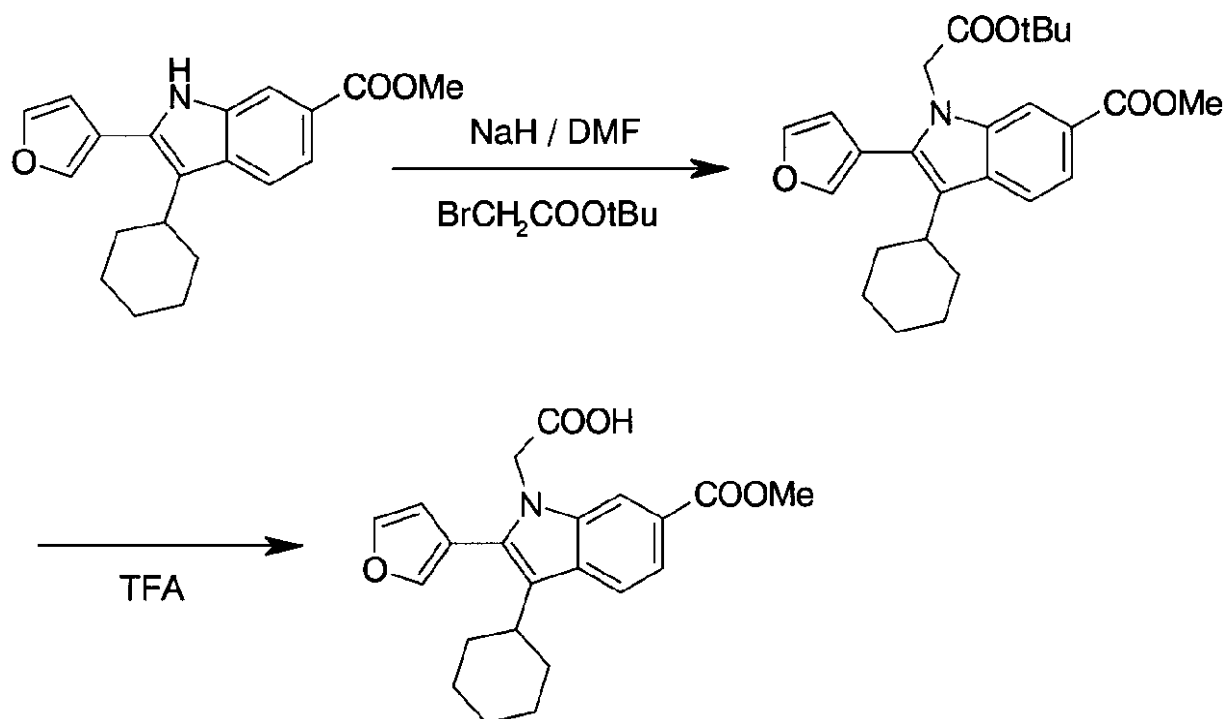
N-(メチルカルボキシ)インドールを与えるためのインドール誘導体のN-アルキル化の一般的手順：

以下の実施例はこのようなプロセスの説明に役立つが、限定ではない。

1-カルボキシメチル-3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

#### 【0274】

##### 【化112】



#### 【0275】

1-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

実施例4のインドール誘導体(18.50g, 57.4mmol)を無水DMF(120mL)に溶かし、この溶液をアルゴン雰囲気下、氷浴内で冷却した。NaH(60%油分散系, 2.88g, 72mmol)を3回に分けて加え、混合物を0℃で1時間撹拌した。tert-ブチルプロモアセテート(13.88g, 71mmol, 1.24当量)を10分の間一滴ずつ添加してから氷浴を除去した。反応混合物を室温で一晩中撹拌した。それをTBME(1500mL)で希釈し、10%HCl(2×250mL)、水(3×500mL)及び食塩水(1×400mL)で洗浄した。乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下溶媒を除去して白色固体を得た。固体をヘキサン(300mL)と摩砕し、ろ過し、2回ヘキサン(500mL)と摩砕した。ろ過後、真空下乾燥させて所望のtert-ブチルエステルを白色固体として得た(21.6g, 86%収率)。

1-カルボキシメチル-3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

上記tert-ブチルエステル(21.5g, 49mmol)をジクロロメタン(90mL)に溶かし、溶液にTFA(65.6mL)を一滴ずつ加え、室温で5時間撹拌した。減圧下揮発分を除去し、残留物を3回DCM

と共-エバポレートしてから真空下乾燥させた。粗生成物をヘキサン(200mL)とDCM(20mL)の混合物と摩砕し、ろ過し、真空下乾燥させて実施例6の表題化合物を白色固体として得た(18.62g, 99%収率)。

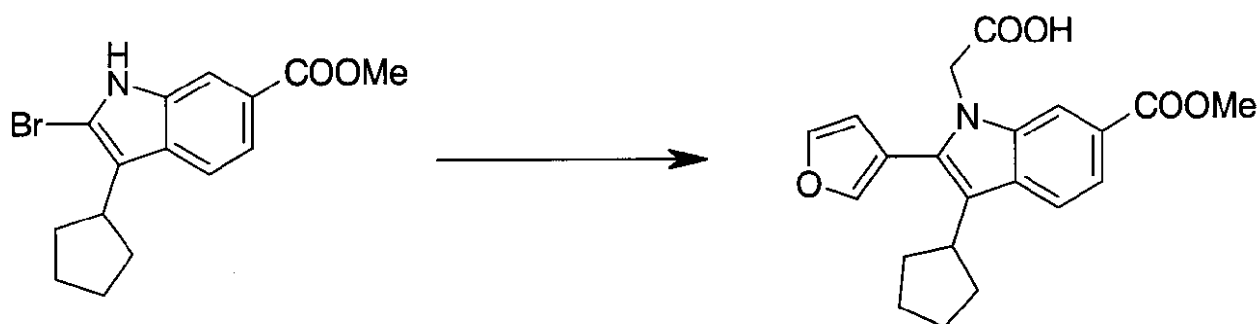
【0276】

実施例7

1-カルボキシメチル-3-シクロペンチル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

【0277】

【化113】



10

【0278】

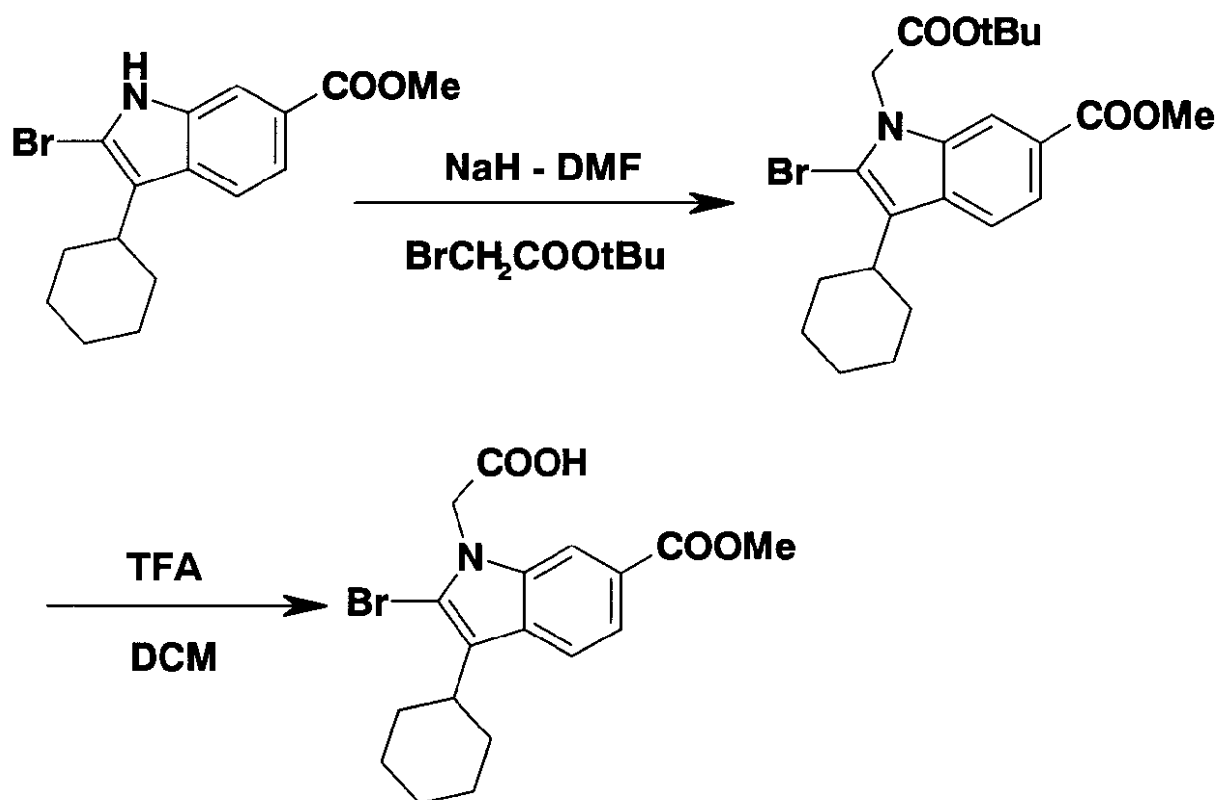
出発原料として実施例3の2-ブロモインドールを用いて実施例4と6の手順に従った。

実施例8

2-ブロモ-1-カルボキシメチル-3-シクロヘキシル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

【0279】

【化114】



30

40

【0280】

DMF中のNaHを用いて実施例2の2-ブロモインドールをtert-ブチルプロモアセテートでN-

50

アルキル化し、実施例6で述べたようにtert-ブチルエステルをTFAで分解し、白色固体として実施例8の表題化合物を得た。

【0281】

実施例9

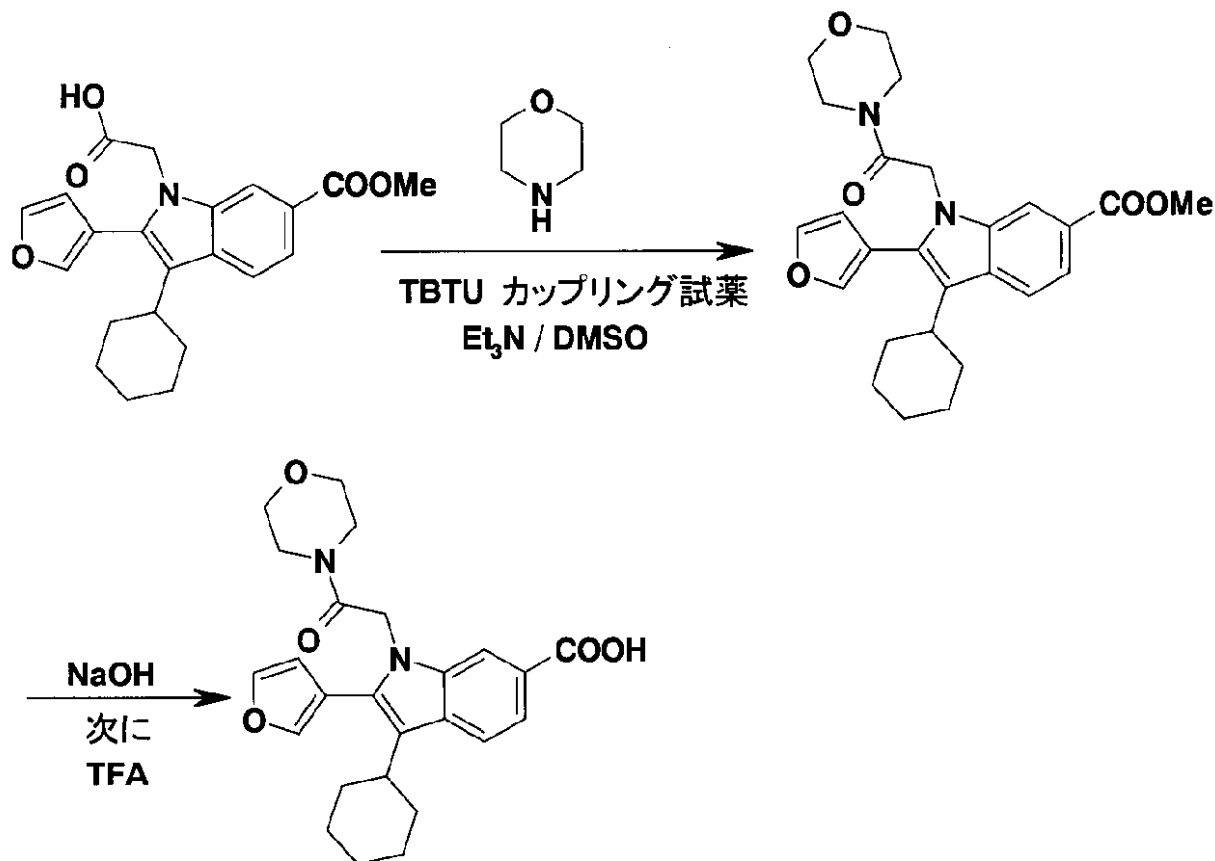
一般式I.1のインヒビターを与えるための N-(メチルカルボキシ)インドールのアミンによるアミド化及び鹼化の一般的手順：

以下の実施例はこのようなプロセスの説明に役立つが、限定ではない。

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸：

【0282】

【化115】



【0283】

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

実施例6のN-(メチルカルボキシ)インドール誘導体(0.500g, 1.31mmol, 1当量)、モルフォリン(141  $\mu$ L, 1.6mmol, 1.22当量)及びトリエチルアミン(432  $\mu$ L, 3.1mmol, 2.36当量)をTHF(13 mL)とDMF(3mL)の混合物に溶かした。TBTU(0.514g, 1.6mmol, 1.22当量)を加え、室温で3時間混合物を攪拌した(TLCで完了)。反応混合物をEtOAcで希釈し、10%HCl水溶液、水及び食塩水で連続的に洗浄した。抽出液を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、溶出液としてヘキサン中70%EtOAcを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで残留物を精製した。黄色固体として実施例9のメチルエステルを得た(0.498g, 84%収率)。

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸：

上記メチルエステル(0.480g, 0.995mmol)をTHF(8mL)とMeOH(4mL)の混合物に溶かし、この溶液を50℃に加熱した。混合物に4N NaOH(2.5mL)を一滴ずつ加えてからさらに3.5時間50℃で攪拌し、TLCで完了を判定した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を10%の水性HClとDCMに分配した。有機相を分離し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して得た残留物をへ

キサン中60%EtOAc+3%AcOHによるフラッシュクロマトグラフィーで精製した。黄色固体として実施例9の表題化合物を得た(0.320g,74%収率)。

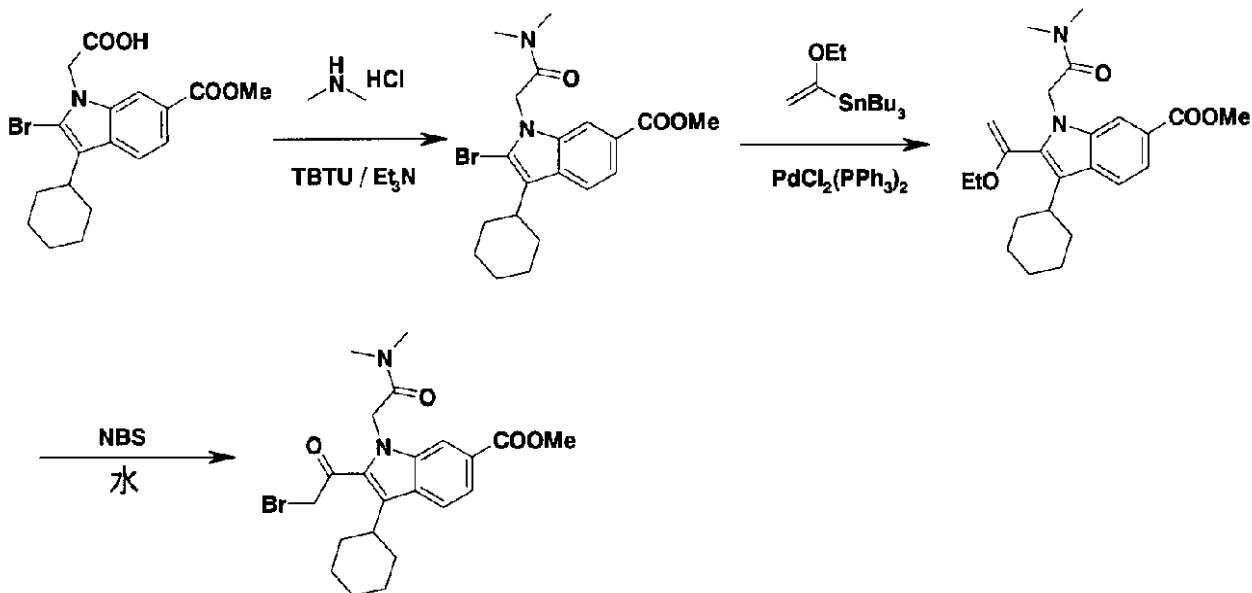
【0284】

実施例10

2-(2-ブロモ-エタノイル)-3-シクロヘキシル-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

【0285】

【化116】



10

20

【0286】

2-ブロモ-3-シクロヘキシル-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

実施例8の2-ブロモインドール誘導体(7.00g,17.75mmol)をTHF(150mL)に溶かし、トリエチルアミン(8.7mL,62.14mmol,3当量)、次いでTBTU(7.13g,22.44mmol,1.25当量)を加えた。白色懸濁液を20分間攪拌し、ジメチルアミン塩酸塩(1.81g,22.2mmol,1.25当量)を添加後、DMF(75mL)を加えた。室温で一晩中攪拌後、TLCで反応の完了を判定した(反応を完了させるために必要な場合、さらにTBTU、Et<sub>3</sub>N及びジメチルアミン塩酸塩を添加しうる)。反応混合物をEtOAc(200mL)で希釈し、10%HCl(100mL)、水(12×320mL)及び食塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥後、減圧下溶媒を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望のジメチルアミドを白色固体として得た(6.10g,81%収率)。

30

【0287】

3-シクロヘキシル-1-ジメチルカルバモイルメチル-2-(1-エトキシ-ビニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

上記2-ブロモインドール誘導体(6.10g,13.54mmol)を、攪拌機と還流冷却器を備えた100mLのフラスコに充填した。無水ジオキサン(50mL)を加え、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(6.27g,17.37mmol,1.2当量)を添加した。懸濁液に40分間アルゴンを通して泡立てることによって反応混合物を脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.51g,0.72mmol)を加え、反応混合物をアルゴン雰囲気下100℃で一晩中攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、減圧下揮発分を除去した。EtOAc(120mL)を加え、ケイソウ土に通ずる過によって不溶性固体を除去した。減圧下での溶媒の除去及び残留物のTHFとの摩砕によってベージュ色固体として所望生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる母液の精製によってさらなる物質を得た。合計収量は5.36gだった(89%)。

40

2-(2-ブロモ-エタノイル)-3-シクロヘキシル-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

上記ビニルエーテル(5.30g,12.85mmol)をTHF(300mL)に溶かし、溶液を氷水浴内で冷却し

50

た。水(30mL)を添加後、N-ブロモスクシンイミド(2.29g, 12.85mmol, 1当量)を5等分して10分間で添加した。1時間攪拌後、さらにN-ブロモスクシンイミド(0.5g)を加え、0℃でさらに30分間攪拌後、最後の分(0.5g)を加えて反応を完了した。反応混合物をエーテル(200mL)で希釈し、水(100mL)を加えた。有機相を分離し、水相をエーテル(2×100mL)で抽出した。抽出液を水(3×100mL)と食塩水で洗浄してからNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去により黄色油を得、溶出液としてヘキサン中20-50%EtOAcを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製して実施例10の所望プロモケトン(黄色固体として得た(3.74g, 62%収率))。

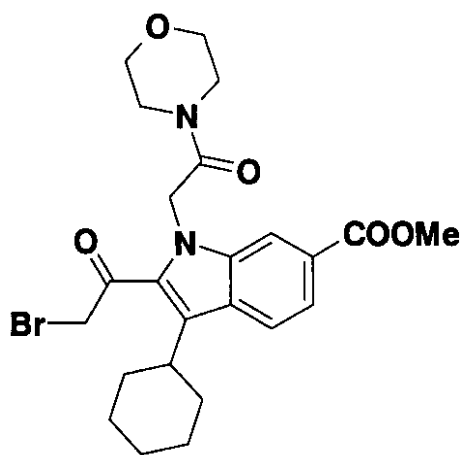
【0288】

実施例11

2-(2-ブロモ-エタノイル)-3-シクロヘキシル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

【0289】

【化117】



【0290】

実施例10で述べた同手順を使用した。工程1でジメチルアミン塩酸塩をモルフォリンと置き換えた。

【0291】

実施例12

式中、R<sup>2</sup>が(2-置換5-チアゾリル)ヘテロ環である一般式I.1のインヒビターを与えるための、プロモメチルケトン(実施例10及び11のもののような)のチアゾリル-置換インドールへの変換及び加水分解の一般的手順：

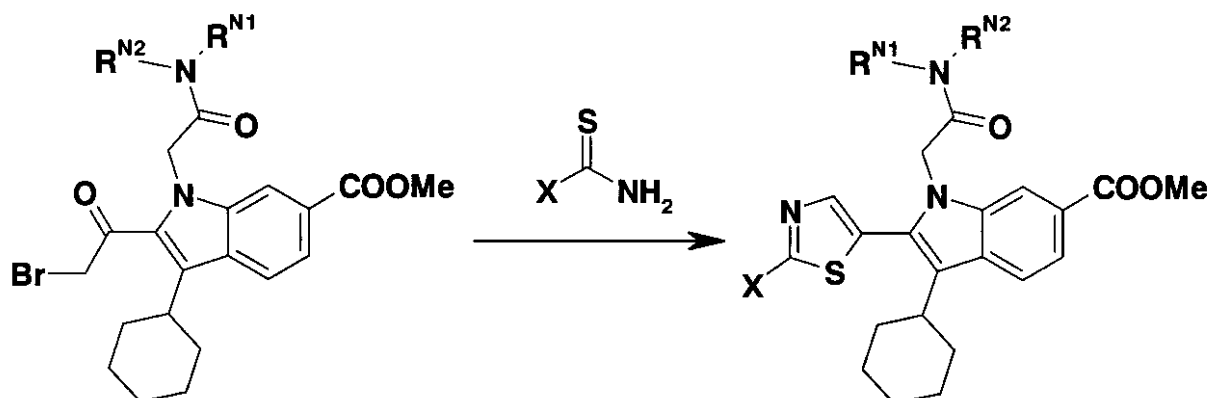
【0292】

10

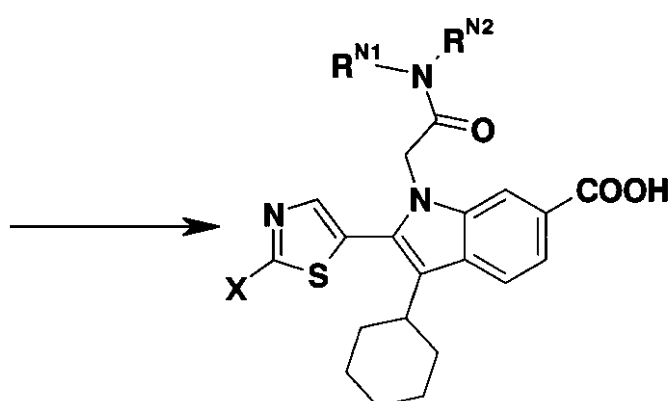
20

30

【化 1 1 8】



10



20

X=H,アルキル,NH<sub>2</sub>,NH(アルキル),NHCO(アルキル)

【 0 2 9 3】

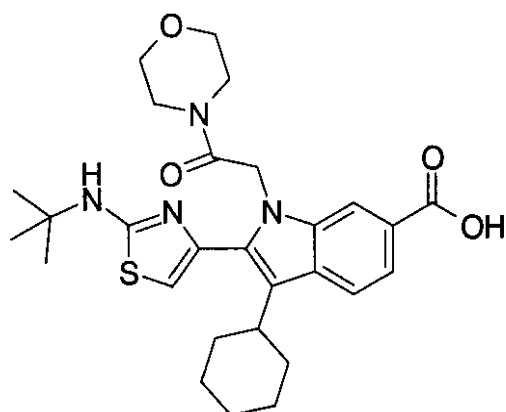
30

実施例10及び11で述べたもののようなブロモメチルケトンチオアミド及びチオウレアと反応させてから鹼化して実施例12のカルボン酸を得た。以下の実施例はこのようなプロセスの説明に役立つが、限定ではない。

2-(2-tert-ブチルアミノ-チアゾール-4-イル)-3-シクロヘキシル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸：

【 0 2 9 4】

【化 1 1 9】



40

【 0 2 9 5】

50

実施例11のブロモメチルケトン(39.6mg,0.078mmol,1当量)をDMSO(1mL)に溶かし、N-tertブチルチオウレア(12.4mg,0.094mmol,1.2当量)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。10N NaOH(24  $\mu$ L)を加え、室温で4時間攪拌後、別の分の10N NaOH(24  $\mu$ L)を加え、室温で24時間混合物を攪拌して加水分解を完了した。TFAを添加して反応混合物を中和し、反応混合物から分取HPLCで直接実施例12の表題化合物を白色の非晶質TFA塩として単離した(21mg)。

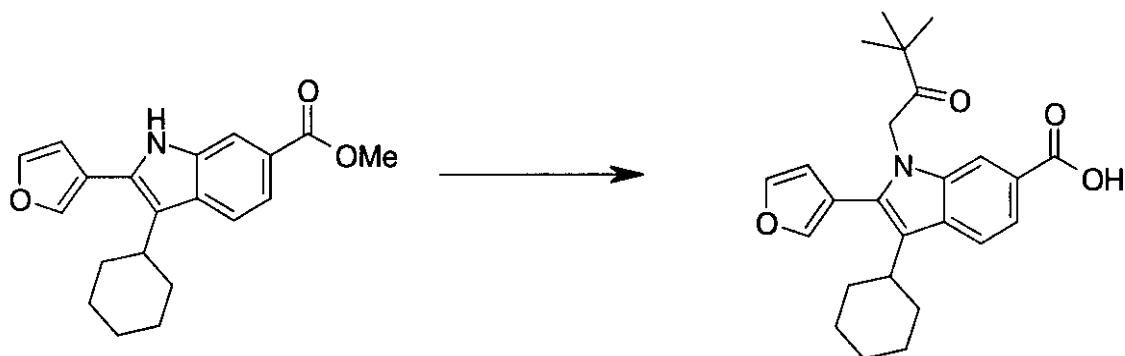
【0296】

実施例13

3-シクロヘキシル-1-(3,3-ジメチル-2-オキソ-ブチル)-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸：

【0297】

【化120】



【0298】

実施例4のインドールエステル(0.080g,0.247mmol,1当量)をDMF(2mL)に溶かし、NaH(60%油分散系；0.016mg,0.3mmol,1.6当量)を加えた。30分攪拌後、1-ブロモピナコロン(pinacolone)(45  $\mu$ L,0.3mmol,22当量)を加え、混合物を室温で2.5時間攪拌した。10%HCl水溶液を添加して反応をクエンチし、TBMEで抽出した。抽出液を水洗し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮して得た残留物を、溶出液としてヘキサン中15-20%EtOAcを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製した。明黄色固体として実施例13のメチルエステルを得た。上記メチルエステル(0.040g,0.095mmol)をTHF(3mL)とMeOH(2mL)の混合物に溶かし、2.5N NaOH(400  $\mu$ L)を加えた。混合物を50℃で5時間攪拌後、TLCで反応の完了を判定した。減圧下揮発分を除去し、残留物を10%の水性HClとDCMに分配した。有機相を水洗し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物を分取HPLCで精製して実施例13の表題化合物を白色の非晶質固体として得た(22mg)。

【0299】

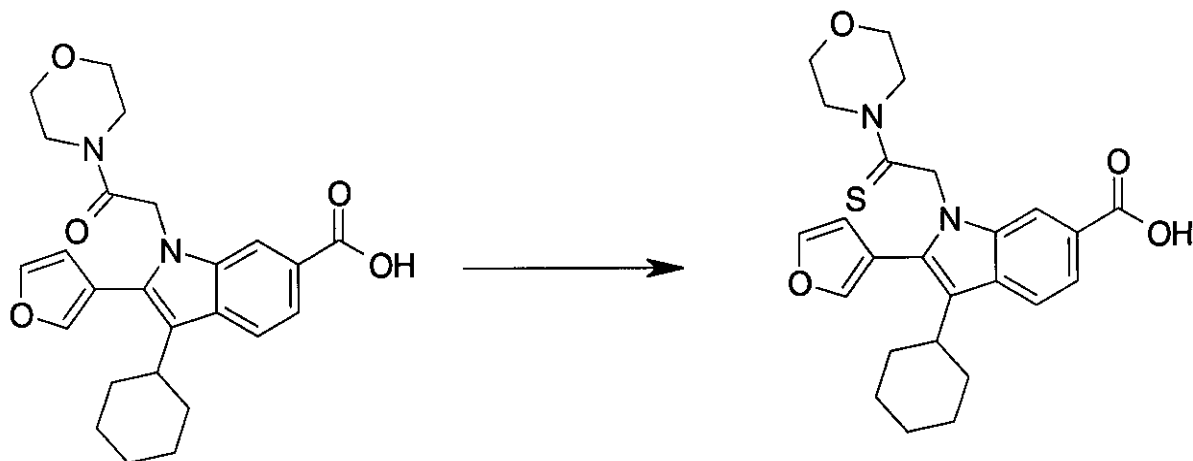
実施例14

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-チオキソ-エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸：

【0300】



## 【化 1 2 1】



10

## 【0 3 0 1】

実施例9のアミド(0.060g, 0.137mmol, 1当量)をTHF(2mL)に溶かし、 $P_2S_5$ (0.031g, 0.07mmol, 0.51当量)を加えた。混合物を50℃で15時間攪拌後、別の分の $P_2S_5$ (0.020g)を加えた。さらに2時間50℃で攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮し、溶出液としてヘキサン中60%EtOAc+3%AcOHを用いてシリカゲルのプラグに残留物を通した。生成物を含むフラクションを混ぜ合わせ、減圧下溶媒を除去後、残留物を分取HPLCで精製して実施例14の表題化合物を白色の非晶質固体として得た(11mg)。

20

## 【0 3 0 2】

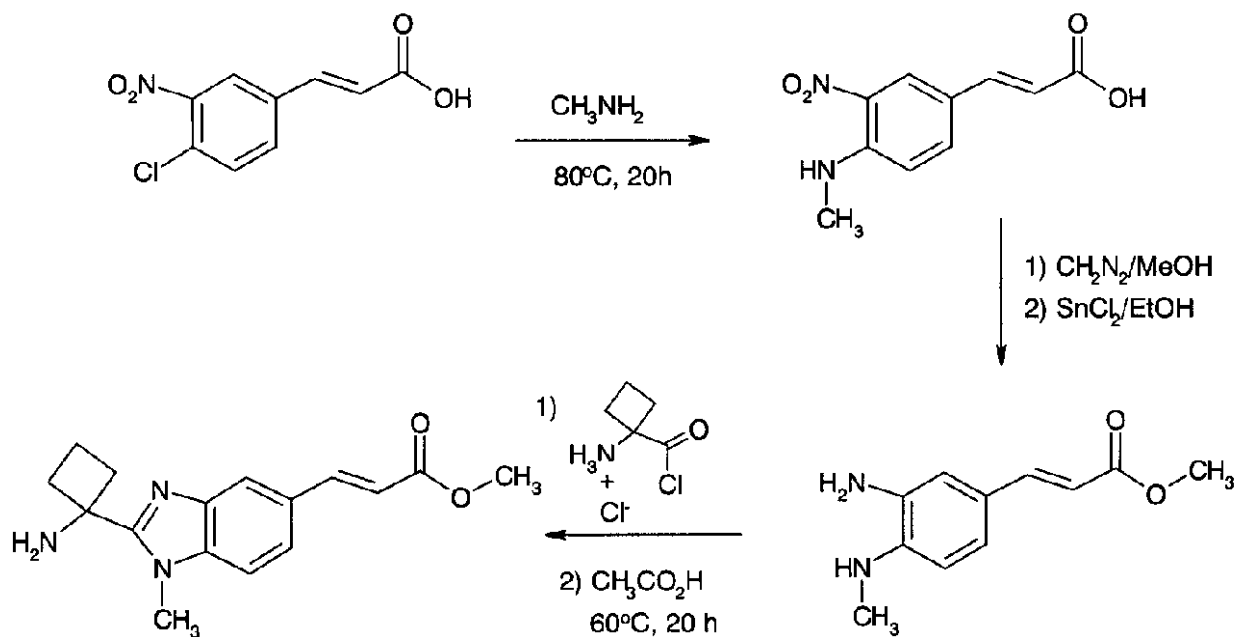
実施例15

ベンゾイミダゾール-誘導体(基 $Q^1$ 又は $Q^2$ )の調製手順

実施例15a: (E)-3-[2-(1-アミノ-シクロブチル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチルエステル

## 【0 3 0 3】

## 【化 1 2 2】



30

40

## 【0 3 0 4】

4-クロロ-3-ニトロケイ皮酸(500mg, 2.2mmol)とメチルアミン(8mL, THF中2M, 16mmol)の混合物を封管中80℃で20時間加熱した。混合物を室温に冷まし、濃縮して橙色固体を得、さらに精製せずに次の工程で使用了。

50

粗製4-メチルアミノ-3-ニトロケイ皮酸中間体(488mg, 2.2mmol)をメタノール(20mL)に溶かし、HPLC分析が酸のメチルエステルへの完全変換を示すまで、ジアゾメタンのエーテル溶液を添加した。この溶液を濃縮乾固させて540mgのメチルエステルを橙色固体として得、さらに精製せずに使用した。

粗製メチルエステル(540mg, 約2.2mmol)と $\text{SnCl}_2$ 二水和物(2.25g, 10mmol)をエタノール(20mL)に溶かし、混合物を80°Cで4時間攪拌した。当該時間後、混合物を室温に冷まし、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液に緩徐に加えた。反応混合物を酢酸エチル(100mL)で抽出し、有機層を無水 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下溶媒を除去した。酢酸エチル中ヘキサンの勾配(50%から30%)を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーで残留物を精製して、黄色固体として純粋なジアミノケイ皮酸エステル中間体を得た(245mg)。 $\text{ES}^+$  MS  $m/z$ : 207.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{ES}^-$  MS  $m/z$ : 205.0 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$

10

上記ジアミノ中間体の試料(40mg, 0.194mmol)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3mL)中で懸濁させ、実施例20で述べた手順と同一手順に従って1-アミノシクロブタンカルボン酸から調製したアミノシクロブチル酸塩化物(31mg, 0.18mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌してから濃縮して白色固体を得た。固体を酢酸(5mL)に溶かし、60°Cに20時間加熱した。反応粗製物を $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液で希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2×50mL)と食塩水で抽出し、有機層を無水 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下溶媒を除去して実施例15aの表題化合物を明褐色泡として得た(53mg):  $\text{ES}^+$  MS  $m/z$ : 286.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

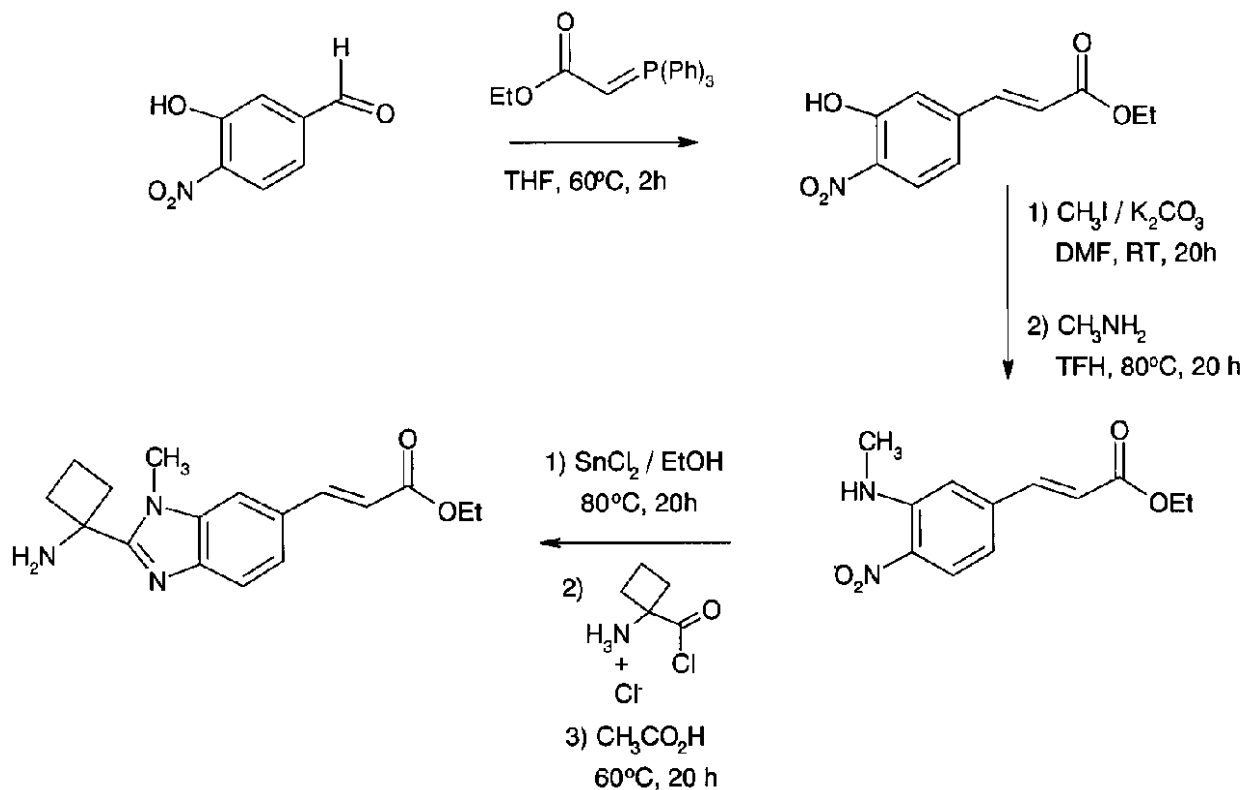
#### 【0305】

実施例15b: (E)-3-[2-(1-アミノ-シクロブチル)-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチルエステル

20

#### 【0306】

#### 【化123】



30

40

#### 【0307】

3-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒド(1.24g, 7.4mmol)と(カルボエトキシ-メチレン)トリフェニルホスホラン(2.6g, 7.4mmol)の混合物をTHF(60mL)に溶かし、60°Cで2時間攪拌した。混合物を濃縮し、溶出液として酢酸エチル中ヘキサン(70%)を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋な黄色固体としてトランス-ケイ皮酸エステル誘導体を得た(1.73g)。

50

上記ケイ皮酸エステルをDMF(15mL)に溶かし、ヨウ化メチル(1.35mL, 21.7mmol)と $K_2CO_3$ (3.0g, 21.7mmol)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。当該時間後、水を加え、生じた沈殿をろ過し、水洗した(2×)。固体を酢酸エチルに溶かし、無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮乾固させて粗製メトキシ類似体を白色固体として得た(約1.7g)。

粗製3-メトキシ-4-ニトロケイ皮酸エステル(570mg, 2.27mmol)とメチルアミン(30mL, THF中2M, 60mmol)を封管中85℃で40時間加熱した。当該時間後、混合物を室温に冷まし、濃縮物し、溶出液としてヘキサン中酢酸エチル(10%)を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の3-メチルアミノ-4-ニトロケイ皮酸エステルを得た(約160mg)。  
ES<sup>+</sup> MS m/z: 251.0 (M+H)<sup>+</sup>

中間体3-メチルアミノ-4-ニトロケイ皮酸エステル(約150mg)と $SnCl_2$ 二水和物(950mg, 4.2mmol)をエタノール(10mL)に溶かし、混合物を80℃で20時間攪拌した。混合物を室温に冷まし、濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチル(100mL)に溶かし、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液に緩徐に加え、30分間攪拌した。有機層を氷冷食塩水で抽出し、無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下溶媒を除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル中70%から60%のヘキサンの勾配を用いて)で精製して純粋なジアミノケイ皮酸エステルを黄色固体として得た(100mg)。ES<sup>+</sup> MS m/z: 221.0 (M+H)<sup>+</sup>

10

#### 【0308】

上記ジアミノ中間体(100mg, 0.45mmol)を $CH_2Cl_2$ (5mL)中で懸濁させ、実施例20で述べた手順と同手順に従って1-アミノシクロブタンカルボン酸から調製したアミノシクロブチル酸塩化物(77mg, 0.45mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌してから濃縮して白色固体を得た。この固体を酢酸(5mL)に溶かし、60℃に16時間加熱した。反応混合物を冷却し、生じた沈殿をろ過し、冷酢酸で洗浄してから酢酸エチル(100mL)に溶かし、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(2×)と氷冷食塩水で洗浄した。有機層を無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下溶媒を除去して実施例15bの表題化合物(E)-3-[2-(1-アミノ-シクロブチル)-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチルエステルを白色固体として得た(58mg)。

20

注意：当業者には、この手順で用いた(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホランを適宜置換されている誘導体で置き換えて、ケイ皮酸の二重結合上に種々の置換基を有する類似体を調製しうることが分かるだろう。さらに、ケイ皮酸メチルエステルは、適切な試薬を用いて類似の様式でも調製することができる。

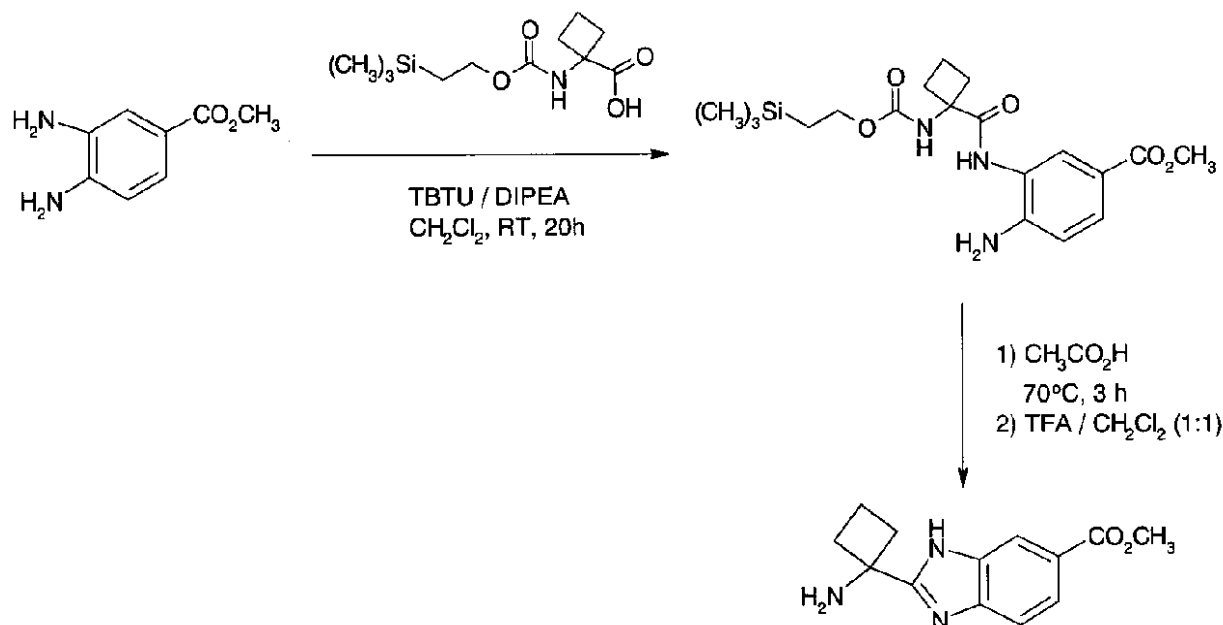
#### 【0309】

実施例15c：2-(1-アミノ-シクロブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

30

#### 【0310】

## 【化 1 2 4】



10

## 【 0 3 1 1】

3,4-ジアミノ安息香酸メチル(320mg, 1.9mmol)、実施例21のSEM-保護シクロブチルアミノ酸(500mg, 1.9mmol)及びTBTU(836mg, 2.2mmol)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL)に溶かし、DIPEA(1.1mL, 6mmol)を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌してから酢酸エチル(100mL)で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液(2×)と食塩水で抽出した。有機層を無水 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下溶媒を除去して粗製アミド中間体を黄色油として得た(407mg)。このアミドを酢酸(10mL)に溶かし、70°Cで3時間攪拌して脱水及びベンゾイミダゾールへの環化を誘導した。反応混合物を濃縮乾固させ、酢酸エチル(100mL)で希釈し、10%クエン酸水溶液(2×)、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。酢酸エチル中ヘキサンの溶媒勾配(80%から50%)を用いて残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、ピンク色固体としてSEM-保護ベンゾイミダゾール中間体を得た(574mg)。ES<sup>+</sup> MS m/z: 390.2 (M+H)<sup>+</sup>

20

30

次に、この固体をTFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL, 1:1比)に溶かし、溶液を室温で2時間攪拌することによって保護基を除去した。この溶液を真空中蒸発乾固させて生成物、2-(1-アミノ-シクロブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルを得、さらに精製せずにインヒビターの合成で使用した。

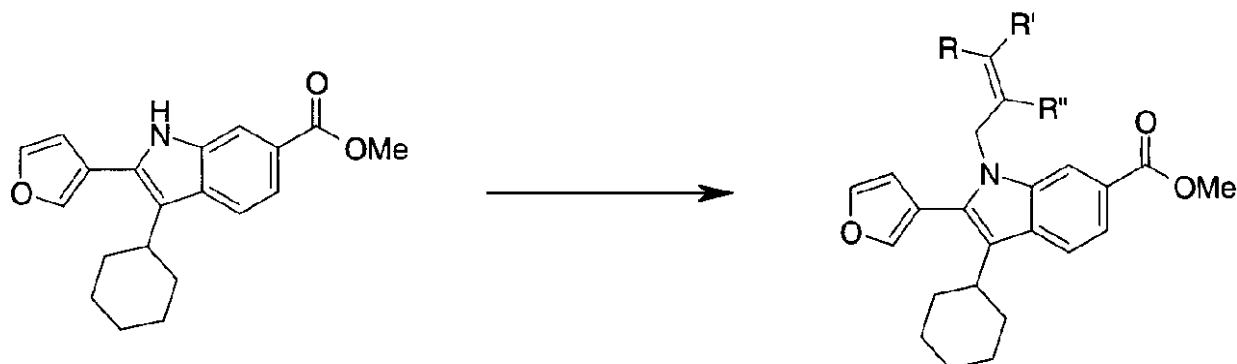
## 【 0 3 1 2】

## 実施例16

実施例6のインドール誘導体のN-アルキル化の一般的手順：

## 【 0 3 1 3】

## 【化 1 2 5】



40

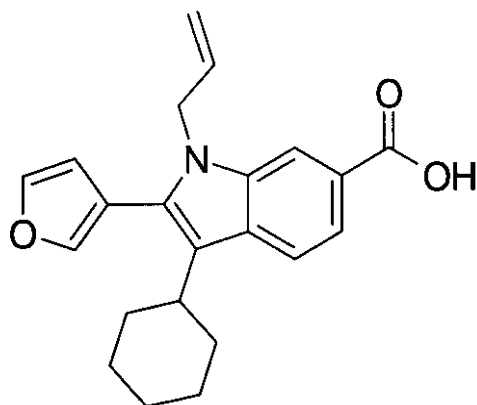
50

## 【0314】

ここで、R、R'、R''はH又はアルキルである。以下の実施例はこのようなプロセスを説明するために役立つが、限定ではない。

## 【0315】

## 【化126】



10

## 【0316】

1-アリル-3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸：

実施例4のインドール誘導体(0.050g, 0.156mmol, 1当量)をDMF(1mL)に溶かし、この溶液を氷水内で冷却した。NaH(60%油分散系, 7mg, 0.175mmol, 1.13当量)を加え、氷浴を取り除いた。臭化アリル(15  $\mu$ L, 0.17mmol, 1.11当量)を加え、反応を室温で一晩中撹拌した(TLCで完了)。反応混合物をDMSO(1mL)で希釈し、5N NaOH(200  $\mu$ L)を加えた。混合物を60°Cで3時間撹拌し(HPLCで完了)、TFAを添加して中和し、分取HPLCで反応混合物から直接生成物を単離した。実施例16の表題生成物を白色の非晶質固体として単離した(33mg)。

20

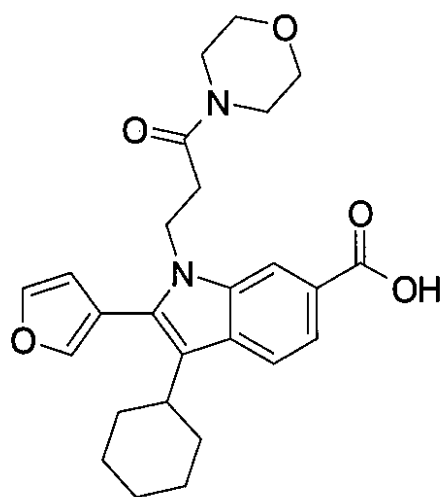
## 【0317】

実施例17

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(3-モルフォリン-4-イル-3-オキソ-プロピル)-1H-インドール-6-カルボン酸：

## 【0318】

## 【化127】



30

40

## 【0319】

1-(2-tert-ブトキシカルボニル-エチル)-3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

実施例4のインドールエステル(0.100g, 0.31mmol, 1当量)をDMF(2mL)に溶かし、NaH(60%油分散系, 0.020g, 0.50mmol, 1.6当量)を加えた。室温で1時間撹拌後、3-ブロモプロピオン酸

50

tert-ブチル(0.102g,0.49mmol,1.6当量)を加え、混合物を室温で一晩中撹拌した。真空下溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製してN-アルキル化インドールを得た(41mg)。

1-(2-カルボキシ-エチル)-3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル：

上記tert-ブチルエステル(40mg)をDCM(1mL)に溶かし、TFA(2mL)を加えた。混合物を室温で1時間撹拌後、減圧下揮発分を除去した。残留物をDCMと2回共-エバポレートし、そのまま次工程で使用した。

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(3-モルフォリン-4-イル-3-オキソ-プロピル)-1H-インドール-6-カルボン酸：

上記酸(18mg,0.046mmol,1当量)をDMSO(0.5mL)に溶かし、HATU(26mg,0.069mmol,1.5当量)、DIEA(16  $\mu$ L,0.092mmol,2当量)及びモルフォリン(8  $\mu$ L,0.092mmol,2当量)を加えた。混合物を室温で3.5時間撹拌した(HPLCで完了)。5N NaOH(184  $\mu$ L)を加え、混合物を室温で一晩中撹拌した。AcOH(100  $\mu$ L)を添加して反応をクエンチし、分取HPLCで生成物を直接単離した。茶色がかった非晶質固体として実施例17の表題化合物を単離した(1.2mg)。

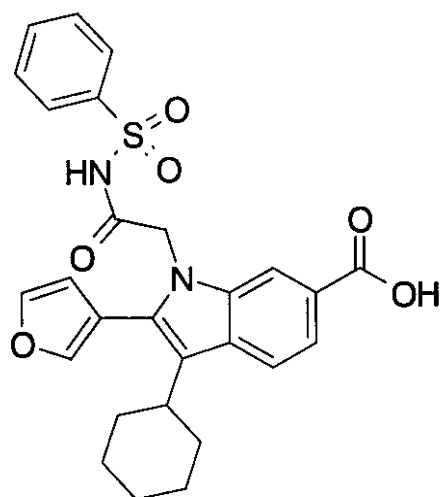
【0320】

実施例18

1-(2-ベンゼンスルホニルアミノ-2-オキソ-エチル)-3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1H-インドール-6-カルボン酸：

【0321】

【化128】



【0322】

実施例6の酸誘導体(0.050g,0.13mmol,1当量)をDCM(5mL)に溶かし、EDCI(25mg,0.13mmol,1当量)、DMAP(16mg,0.13mmol,1当量)及びベンゼンスルホンアミド(23.6mg,0.15mmol,1.14当量)を加えた。緑色がかった反応混合物を室温で24時間撹拌した(>80%変換,HPLCで)。反応混合物をDCMで希釈し、10%HCl水溶液で洗浄し、乾燥させた( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒のエバポレーションにより得た残留物をDMSO(2mL)に溶かし、2.5N NaOH(0.5mL)を加えた。混合物を室温で2.5時間撹拌し(HPLCで完了)、AcOHで中和し、分取HPLCで直接生成物を単離した。ベージュ色の非晶質固体として実施例18の表題化合物を得た(15mg)。

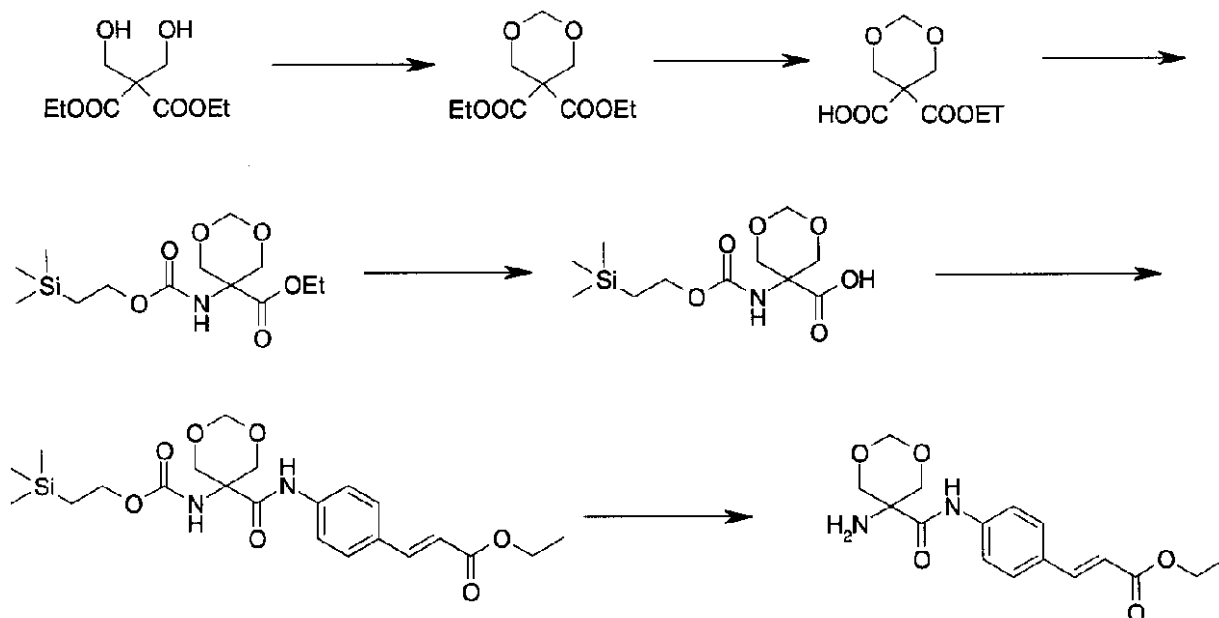
【0323】

実施例19

(E)-3-(4-{[1-(5-アミノ-1,3-ジオキサン-5-イル)-メタノイル]-アミノ}-フェニル)-アクリル酸エチルエステル(式Iの基L及び／又はZの基礎単位)

【0324】

## 【化 1 2 9】



10

## 【 0 3 2 5】

1,3-ジオキシナン-5,5-ジカルボン酸ジエチルエステル：

20

還流冷却器を備えた500mLの丸底フラスコをビス(ヒドロキシメチル)マロン酸ジエチル(5.00g, 22.7mmol, 1.00当量)、1,3,5-トリオキサン(4.09g, 45.41mmol, 2.00当量)、(1R)-(-)-10-樟脳スルホン酸(CSA)(10.55g, 45.41mmol, 2.00当量)、及び4Å分子ふるい(2.00g)で充填した。クロロホルム(200mL)を加え、混合物を72時間還流させた(TLCで完了)。反応混合物をセリット上でろ過し、ろ液を0.5N水酸化ナトリウム水溶液(100mL)で洗浄した。層を分け、水相をクロロホルム(50mL)で逆抽出した。有機層を混ぜ合わせ、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過かつ真空中濃縮した。結果の粗製混合物を最終的にフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 4:1溶出)で精製して所望のマロン酸ジオキサンを無色油として得た(3.41g, 65%)。

1,3-ジオキシナン-5,5-ジカルボン酸エチルエステル：

30

50mLの丸底フラスコを上記中間体(1.00g, 4.31mmol, 1.00当量)で充填した。EtOHと1.0N水酸化ナトリウム水溶液(4.50mL, 4.50mmol, 1.05当量)を加え、結果混合物をRTで16時間攪拌した(TLCモニタリング)。次に、1.0N水酸化ナトリウム水溶液で反応混合物のpHを12にし、真空中EtOHを除去した。結果水溶液を水(50mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。次に、水性濃HClで水溶液のpHを2にした。この水溶液をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機相を混ぜ合わせ、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過かつ真空中濃縮し、約10モル%の対応する二酸が混入している所望のモノエステルを無色油として得た(0.91g)。この物質をさらに精製せずに次工程で使用した。

5-(2-トリメチルシリニル-エトキシカルボニルアミノ)-1,3-ジオキシナン-5-カルボン酸エチルエステル：

40

還流冷却器を備えた100mLの丸底フラスコ内、窒素下で、約10%の二酸が混入している上記モノエステル(0.91g, 4.31mmolの一酸, 1.00当量)、無水トルエン(20mL)及びトリエチルアミン(TEA)(750μL, 5.39mmol, 1.25当量)を混合した。結果混合物を80℃に加熱してからジフェニルホスホリルアジド(1.07mL, 4.96mmol, 1.15当量)を1分で緩徐に添加した。混合物を80℃で1時間攪拌した。2-(トリメチルシリル)エタノール(680μL, 4.74mmol, 1.10当量)を一滴ずつ加え、反応混合物を110℃で攪拌した。24時間後、反応の完了を判定した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(25mL)、1.0N HCl水溶液及び炭酸ナトリウム飽和水溶液で連続的に洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過かつ真空中濃縮した。粗製物質を最後にフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 9:1溶出)で精製して所望のSE M-カルバメート-保護アミノエステルを無色油として得た(0.61g, 45%)。

50

## 【0326】

5-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニルアミノ)-1,3-ジオキシナン-5-カルボン酸：

50mLの丸底フラスコ内で上記エステル(612mg, 1.91mmol, 1.00当量)を15mLの4:1 THF/MeOH混合物に溶かした。10N水酸化ナトリウム水溶液(0.96mL, 9.56mmol, 5.00当量)を加え、混合物をRTで4時間攪拌した(TLCモニタリング)。真空中溶媒を除去し、残留物をジクロロメタン(20mL)に溶かした。有機相を20mLの1.0N HCl水溶液で洗浄し、層を分け、有機相をジクロロメタン(2×20mL)で逆抽出した。有機層を混ぜ合わせ、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過かつ真空中濃縮して所望の酸を白色泡として得た(466mg, 84%)。

(E)-3-[4-( {1-[5-(2-トリメチルシラニル-エトキシカルボニルアミノ)-1,3-ジオキシナン-5-イル]-メタノイル} -アミノ)-フェニル]-アクリル酸エチルエステル：

上記5-(2-トリメチルシラニルエトキシカルボニルアミノ)-1,3-ジオキサン-5-カルボン酸(0.050g, 0.17mmol)、エチル-4-アミノシンナメート(0.036g, 0.19mmol)、HATU(0.098g, 0.26mmol)、HOAt(0.035g, 0.26mmol)及び2,4,6-コリジン(0.062mL, 0.51mmol)を無水DMSO(1mL)中で混合した。この溶液を60℃に加温し、6時間攪拌後、さらに1.5当量のHATUを加えてさらに2時間攪拌を続けて酸の完全な消費を確実にした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、1N HCl(×2)で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーに供し、0.043g(54%)の保護されたアミド誘導体を黄色油として得た。

(E)-3-(4-{[1-(5-アミノ-1,3-ジオキシナン-5-イル)-メタノイル]-アミノ}-フェニル)-アクリル酸エチルエステル：

常法でTFA-DCMにより上記SEMカルバメートの脱保護を行った。

## 【0327】

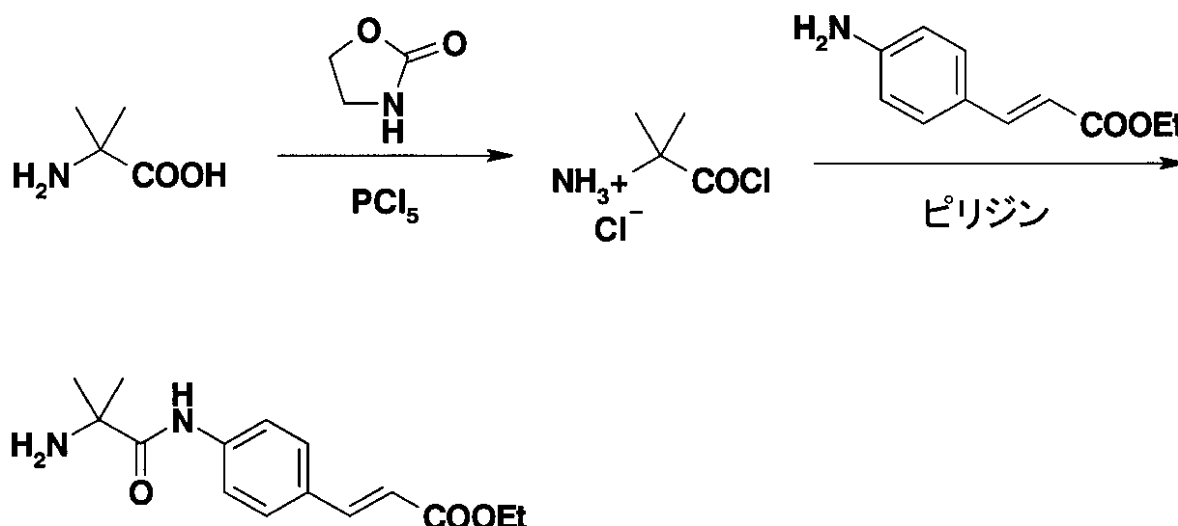
## 実施例20

α, α-二置換アミノ酸を芳香族アミンにカップリングさせるための一般的手順：

(E)-3-[4-(2-アミノ-2-メチル-プロパノイルアミノ)-フェニル]-アクリル酸エチル：

## 【0328】

## 【化130】



## 【0329】

E. S. Uffelmanらによって記載された手順(Org. Lett. 1999, 1, 1157)を適応させて、2-アミノイソ酪酸に対応するアミノ酸クロライド塩酸塩に変換した：2-オキサゾリジノン(12.30g, 0.141mole)をMeCN(150mL)に溶かし、五塩化リン(49.02g, 0.235mole, 1.7当量)を一度に加えた。この均質混合物を室温で24時間攪拌した。2-アミノイソ酪酸(14.55g, 0.141mole)を加え、この懸濁液を室温で48時間攪拌した。ろ過で所望の酸塩化物塩酸塩を収集し、MeCNで洗浄し、真空中乾燥させた。対応するアミノ酸(例えば1-アミノシクロブタン



カルボン酸、1-アミノシクロペンタンカルボン酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸など)から出発して同様の方法で他の $\alpha, \alpha$ -二置換アミノ酸クロライド塩酸塩を調製することができる。

酸塩化物(12.778g, 80mmol, 1.4当量)をDCM(200mL)に溶かし、4-アミノケイ皮酸エチル(11.045g, 57.7mmol, 1当量)を加えた。ピリジン(7.01mL, 86.6mmol, 1.5当量)を一滴ずつ加え、混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応を1N NaOH(25mL)とNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(100mL)の混合物に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機相をNaHCO<sub>3</sub>水溶液、水及び食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。減圧下溶媒を除去し、白色固体として表題化合物を得た(15.96g, 101%収率)。

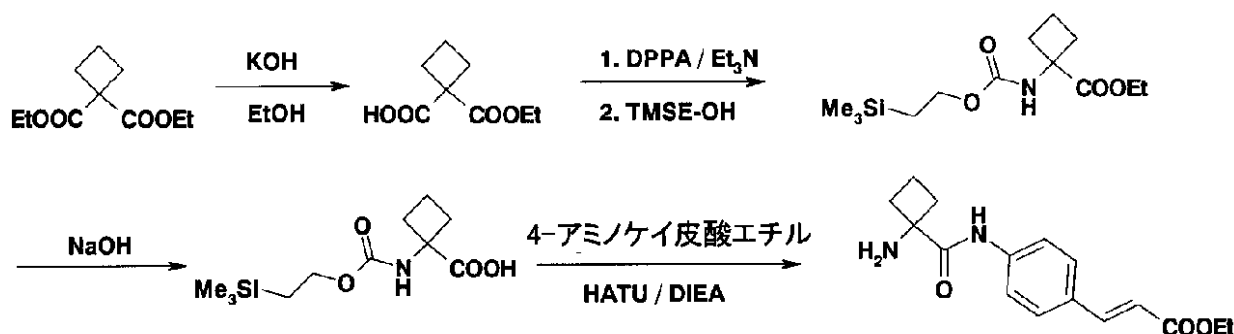
### 【0330】

#### 実施例21

(E)-3-(4-{[1-(1-アミノ-シクロブチル)-メタノイル]-アミノ}-フェニル)-アクリル酸エチル：

### 【0331】

#### 【化131】



### 【0332】

EtOH(100mL)中、1,1-シクロブタンジカルボン酸ジエチル(20.00g, 100mmol)とKOH(6.60g, 100mmol)を2時間還流させた。室温に冷ました後、減圧下揮発分を除去し、残留物をEt<sub>2</sub>Oと4N HClに分配した。有機抽出物を水と食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。減圧下溶媒を除去してモノエステルで清澄油を得た(14.45g, 84%収率)。

上記モノエステル(14.45g, 84mmol)、Et<sub>3</sub>N(14.1mL, 100mmol)及びジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(24.05g, 87.4mmol)を乾燥トルエン(114mL)に溶かし、混合物を80℃で1時間加熱し、110℃でさらに1時間加熱した。トリメチルシリルエタノール(9.94g, 100mmol)を一度に加え、混合物を48時間還流させた。トルエンを減圧下除去し、残留物をDCMに溶かした。溶液を水と食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。減圧下濃縮してダーク油を得、溶出液としてヘキサン中30%EtOAcを用いてシリカゲルのパッドを通して精製した。清澄黄色液体として所望のカルバメートを得た(21.0g)。

上記カルバメート(1.50g, 5.22mmol)をTHF(5mL)に溶かし、2N NaOH(5mL)を加えた。混合物を70℃で1時間攪拌した。水で希釈後、水相をEt<sub>2</sub>Oで洗浄して未反応出発原料を除去した。水相をKHSO<sub>4</sub>で酸性にし、生成物をEtOAcで抽出した。油として所望の遊離カルボン酸を得た(1.25g)。

上記酸(0.519g, 2.0mmol)をDCM(10mL)に溶かした。DIEA(1.39mL, 8.0mmol, 4当量)を添加後、4-アミノケイ皮酸エチル(0.573g, 3.0mmol, 1.5当量)とHATU(1.143g, 3.0mmol, 1.5当量)を加えた。混合物を室温で3日間攪拌した。反応をTBME(100mL)中に注ぎ、この溶液を10%クエン酸水溶液(2×25mL)とNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(25mL)で連続的に洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。減圧下溶媒を除去し、残留物をTFA(10mL)と30分間攪拌した。減圧下揮発分を除去し、残留物をヘキサンと2回共エバポレートした。粗生成物をTBME(60mL)に溶かし、溶液を1N NaOH(2×25mL)で洗浄した。乾燥後(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中揮発分を除去し、ベージュ色固体として表題化合物を得た(0.500g)。

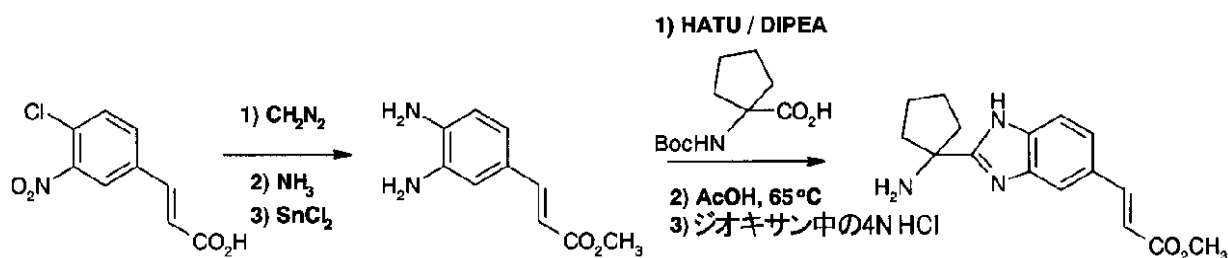
### 【0333】

## 実施例22

(Z)-3-[2-(1-アミノ-シクロペンチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチル:

【0334】

【化132】



10

【0335】

過剰のジアゾメタンの存在を示す黄色が持続するまで、 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の4-クロロ-3-ニトロケイ皮酸の溶液にジアゾメタンを緩徐に添加する。この溶液を減圧下で蒸発乾固させ、残留物をDMSOに溶かす。この溶液を $140^\circ\text{C}$ に加熱し、4時間の間中アンモニアガスを泡立てた。混合物を室温に冷まし、 $\text{N}_2$ で脱気し、氷上に注いだ。生じた沈殿をろ過し、冷却水で洗浄し、真空下で16時間乾燥させて粗製4-アミノ-3-ニトロケイ皮酸エステルを黄色固体として得た(2.05g)。この固体をエタノール(40mL)に溶かし、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (9.91g, 43.9mmol)を加え、反応混合物を4時間加熱還流させた。溶液を濃縮してほとんどのエタノールを除去し、EtOAcで希釈し、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液を緩徐に加えた。混合物を20分間攪拌し、有機層を食塩水で抽出し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下蒸発乾固させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中50%~70%のEtOAcを用いて)で精製し、黄色固体としてジアミノ中間体を得た(1.03g)。

20

一部の3,4-ジアミノケイ皮酸エステル(186mg, 0.970mmol)とN-Boc-1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸(222mg, 0.970mmol)をHATU/DIEAの存在下で(常法で)結合し、生じたアミノ生成物を酢酸溶液中(4mL)  $65^\circ\text{C}$ で加熱して脱水した。反応残渣を逆相HPLCで精製してN-Boc保護(Z)-3-[2-(1-アミノ-シクロペンチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アクリル酸エチルエステルを得た。

30

常法でBoc保護基をジオキサン中の4N HClで除去して(Z)-3-[2-(1-アミノ-シクロペンチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アクリル酸エチルエステルを黄色泡として得た(200mg)。

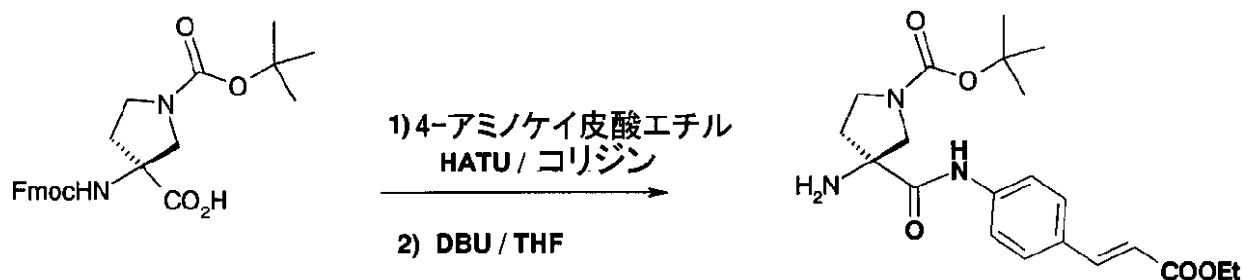
【0336】

## 実施例23

(S)-3-アミノ-3-[4-((E)-2-エトキシカルボニル-ビニル)-フェニルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:

【0337】

【化133】



40

【0338】

N-Fmoc-(3-N-Boc)-(S)-ククルビチン(cucurbitine)(0.495g, 1.09mmol)、4-アミノケイ皮酸エチル(0.300g, 1.57mmol)、HOAt(0.224, 1.65mmol)及びHATU(0.626g, 1.65mmol)をDMF(

50

7mL)に溶かした。この混合物に2,4,6-コリジン(0.435mL, 3.30mmol)を加え、この溶液を室温で2日間攪拌した。反応混合物をEtOAc(100mL)中に注ぎ、この溶液を10%クエン酸水溶液(2×25mL)、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(25mL)及び食塩水(25mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。減圧下溶媒を除去し、残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶かし、DBU(0.658mL, 4.4mmol)を加え、反応混合物を室温で15時間攪拌した。

反応混合物をEtOAc(100mL)中に注ぎ、この溶液をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(2×25mL)と食塩水(25mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。減圧下溶媒を除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中40%~70%のEtOAc)で精製し、白色固体として上記生成物を得た(0.234mg)。

【0339】

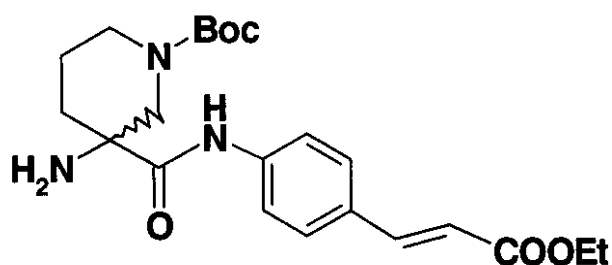
10

実施例24

(E)-3-(4-{[1-(3-アミノ-ピペリジン-3-イル)-メタノイル]-アミノ}-フェニル)-アクリル酸エチル:

【0340】

【化134】



20

【0341】

DMF中のHATU/HOAT/コリジンを用いて市販のN-Fmoc-アミノ-(3-N-Boc-ピペリジニル)カルボン酸を4-アミノケイ皮酸のエチルエステルに結合し、ピペリジンでFmoc保護基を除去し、ラセミ形態で実施例24の表題化合物を得た。

ラセミのN-Fmoc-アミノ-(3-N-Boc-ピペリジニル)カルボン酸は、溶出液としてMeCN中35% H<sub>2</sub>Oを用いてキラル保持体(Chiralcel OD, 10ミクロン, 2.00cm I.D. × 25cm)上分取HPLCでその2つのエナンチオマーに分割することもできた。そして、エナンチオマーアミンをインドールカルボン酸に結合して鏡像異性的に純粋なインヒビターを調製することができた。

30

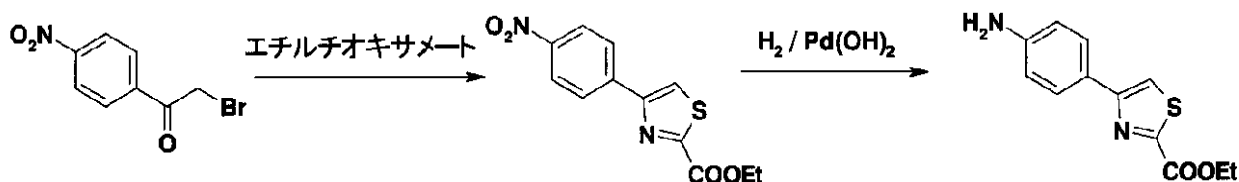
【0342】

実施例25

4-(4-アミノ-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸エチル:

【0343】

【化135】



40

【0344】

4'-ニトロ-2-ブロモアセトフェノン(6.100g, 25mmol)とエチルチオキサメート(3.460g, 26mmol)をMeOH(20mL)に溶かし、この溶液を1時間還流させた。室温に冷ました後、沈殿した固体をろ過で収集し、冷MeOHで洗浄し、真空下乾燥させた(5.15g, 75%収率)。

上記ニトロエステル(2.50g, 8.98mmol)と炭素上20%Pd(OH)<sub>2</sub>(200mg)の2:1 EtOH-THF(60mL)中懸濁液を3時間1atmの水素ガス下で攪拌した。懸濁液をろ過して触媒を除去し、減圧下揮発分を除去して実施例25の表題化合物を赤色がかった泡として得た(2.05g, 92%収率)。

【0345】

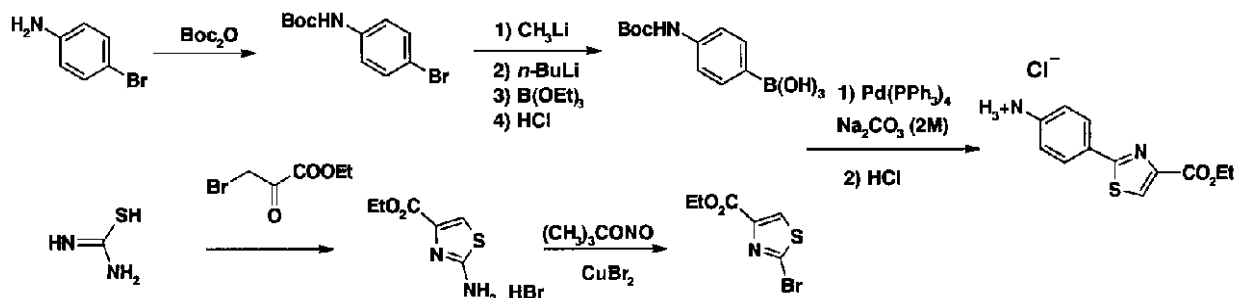
50

## 実施例26

4-(4-エトキシカルボニル-チアゾール-2-イル)-フェニル-アンモニウムクロライド：

【0346】

【化136】



10

【0347】

パラ-ブromoアニリン(13.0g, 76mmol)とBoc<sub>2</sub>O(19.8g, 91mmol)をトルエン(380mL)に溶かし、70℃で15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、蒸発乾固させ、再びEtOAcに溶かし、0.1M HClと食塩水で洗浄した。この有機溶液を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、蒸発乾固させ、溶出液としてヘキサン中5%~10%のEtOAcを用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してBoc-保護アニリン(23g)を得た。頭上式攪拌機を備えたフラスコ内でBoc-保護ブromoアニリン(10.7g, 39.2mmol)を無水THF(75mL)に溶かした。この溶液を0℃に冷却し、内部温度を7℃未満に維持しながらMeLi(Et<sub>2</sub>O中1.2M, 33mL, 39.2mmol)を一滴ずつ加えた。反応混合物を0℃で15時間攪拌してから-78℃に冷却後、内部温度を-70℃未満に維持しながらn-BuLi(ヘキサン中2.4M, 17mL, 39.2mmol)を一滴ずつ加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、B(OEt)<sub>3</sub>(17mL, 98mmol)を一滴ずつ加え(内部温度<-65℃)、-78℃で45分間及び0℃で1時間攪拌を続けた。反応混合物を15分間5% HCl水溶液で処理し(約100mL, pH約1に)、NaCl(s)を加えて水層を飽和させた。水層を0.5M NaOH(4×100mL)で抽出し、混ぜ合わせた水層を5%HClで酸性にし(150mL, pH約1に)、Et<sub>2</sub>O(3×200mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して4-アミノフェニルホウ素酸のN-Bocカルバメート を固体として得た(7.5g)。

20

チオウレア(7.60g, 100mmol)とブromoピルビン酸エチル(12.6mL, 100mmol)を混合し、100℃に45分間加熱した。反応混合物の冷却後、得られた固体をアセトンと摩砕し、ろ過し、EtOHから再結晶させて所望のアミノチアゾール生成物(10.6g, 40mmol)を得た。0℃のMeCN(160mL)中の亜硝酸t-ブチル(6.2g, 60mmol)とCuBr<sub>2</sub>(10.7g, 48mmol)の溶液にアミノチアゾールを緩徐に(20分の時間にわたって)加えた。反応混合物を室温に戻し、2.5時間攪拌した。混合物をHCl水溶液(20%)に加え、Et<sub>2</sub>O(2×400mL)で抽出した。有機層をHCl水溶液(10%)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、かつ蒸発乾固させた。溶出液としてヘキサン中の15% EtOAcを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー後、約85%の収率で所望のブromoチアゾール生成物が単離した(4.3g)。

30

DME(3mL)中のブromoチアゾール生成物(230mg, 0.97mmol)、上記ホウ素酸誘導体(230mg, 0.97mmol)及び水性Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M, 3mL)の脱気溶液に触媒量のPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(56mg, 0.049mmol)を加え、反応混合物をアルゴン下80℃で20時間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、EtOAcで希釈し、食塩水、水性NaHCO<sub>3</sub>(2×)及び食塩水で抽出した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、かつ蒸発乾固させた。ヘキサン中20%~30%のEtOAcを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー後、カルバミン酸-エステル生成物を単離した：180mg。ジオキサン中の4N HClで30分間Boc保護基を除去後、実施例26のアニリン塩酸塩を単離した。

40

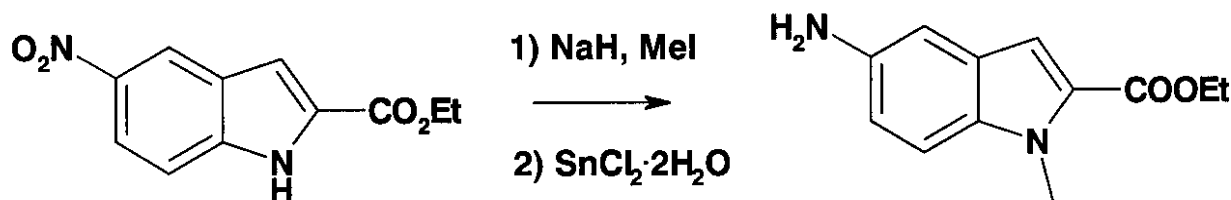
【0348】

## 実施例27

5-アミノ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル：

【0349】

【化 1 3 7】



【0 3 5 0】

5-ニトロインドール-2-カルボン酸のエチルエステル(0.300g, 1.28mmol)を無水DMF(6mL)に溶かし、NaH(0.078g, 60%, 1.92mmol)を加えた。反応をRTで20分間攪拌してからMeI(160  $\mu$ L, 2.56mmol)を加え、3時間攪拌を続けた。激しく攪拌しながらNaHCO<sub>3</sub>水溶液(約1%)を添加して反応をクエンチした。生じた褐色固体(0.096g)をろ過し、一晩中空中乾燥させた。

このN-メチルニトロ誘導体(196mg, 0.79mmol)をDMF(4mL)に溶かし、H<sub>2</sub>O(400  $\mu$ L)とSnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O(888mg, 3.95mmol)を加え、混合物を60℃で3時間攪拌した。混合物を10%NaHCO<sub>3</sub>水溶液とEtOAcに分配し、激しく攪拌した。水層を再びEtOAcで抽出し、混ぜ合わせたEtOAc層を食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、かつ濃縮乾固させた。溶出液として1:1比のEtOAc/ヘキサンを用いて残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して実施例27の純粋な5-アミノインドール誘導体(118mg)を得た。

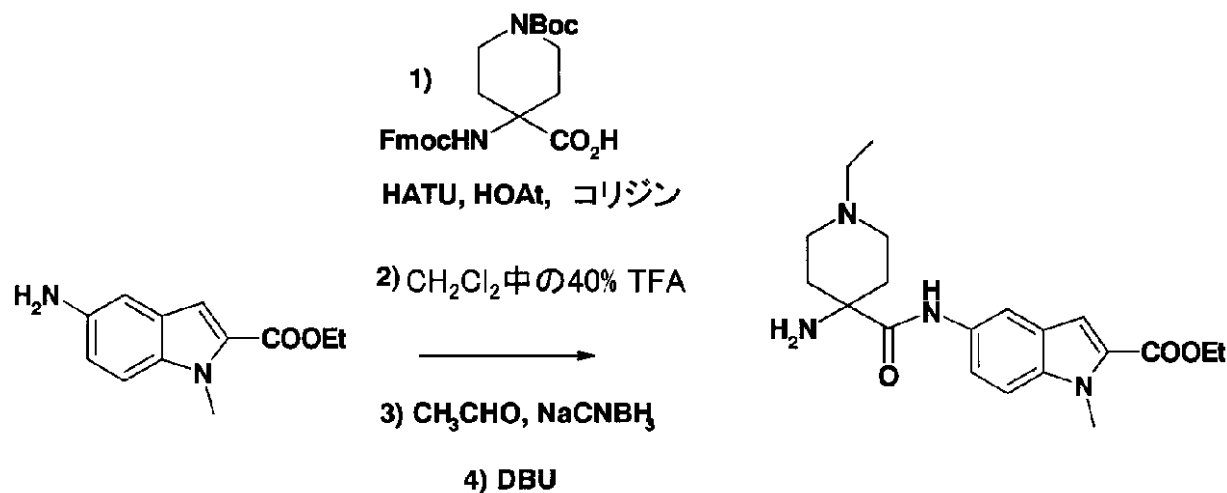
【0 3 5 1】

実施例28

5- {[1-(4-アミノ-1-エチル-ピペリジン-4-イル)-メタノイル]-アミノ} -1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル:

【0 3 5 2】

【化 1 3 8】



【0 3 5 3】

実施例27の5-アミノインドール誘導体をN-Fmoc-アミノ-(4-N-Boc-ピペリジニル)カルボン酸に結合した。常法でCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の25%TFAによりBoc保護基を除去し、生成物をEtOH(6mL)に溶かした。AcOH(133mg)、アセトアルデヒド(33mg, 0.74mmol)及びNaCNBH<sub>3</sub>(23mg, 0.37mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮してほとんどの溶媒を除去し、残留物を再びEtOAcに溶かし、飽和NaHCO<sub>3</sub>と食塩水で洗浄した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、かつ濃縮してN-エチル誘導体を橙色固体として得た。

この固体をTHF(2.5mL)に溶かし、DBU(113mg, 0.74mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒をエバポレートし、残存残留物をEtOAcに溶かし、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>と食塩水で洗浄した。有機層をさらに1N HClとH<sub>2</sub>O(2×)で抽出し、混ぜ合わせた水層のpHを1N NaOHでpH約10に調整した。この水層をEtOAc(3×)で抽出し、混ぜ合わせた有機層を食

塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、かつ濃縮乾固させて実施例28の表題アミン誘導体を得た(44mg)：MS (ES<sup>+</sup>) m/z 373.1 (MH<sup>+</sup>)。

同様の還元的アミノ化手順を用いて他のN-アルキル化ピロリジン(例えばククルビチン)とピペリジン誘導体を調製することができる。代わりに、還元的アミノ化を完全構築インヒビターについての最終工程として行うことができる。

#### 【0354】

##### 実施例29

アミンを6-インドールカルボン酸に結合して式Iのアミド誘導体を得るための一般的手順：

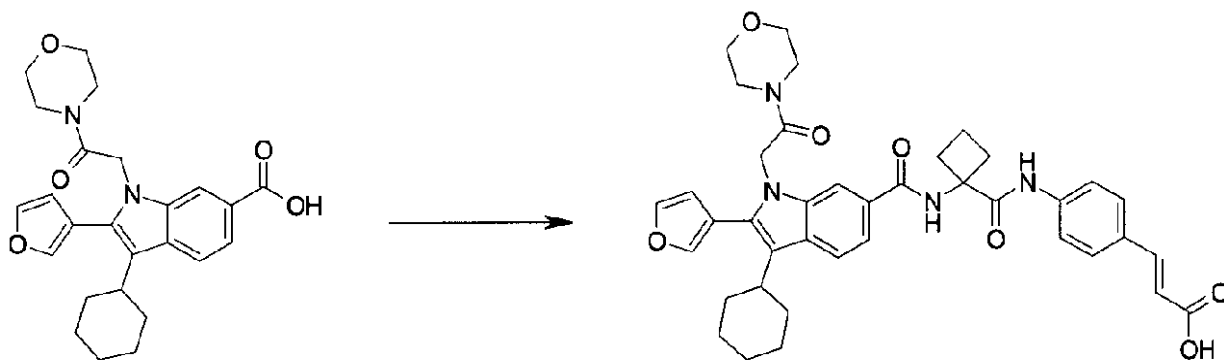
当業者に周知の標準的アミド結合形成手順を用いてインドールカルボン酸を種々のアミン(例えば実施例15a、15b、15c、19、20、21、22、23、24、25、28、34、35、36、42、43、又は45の)に結合した。アミド結合形成試薬として、限定するものではないが、HOBt又はHOATのような添加剤の存在下又は非存在下でのカルボジイミド(DCC、EDC)、TBTU、HBTU、HATU及びBOP-Clが挙げられる。有機化学の技術の当業者に周知の標準的プロトコルを用い、カップリングのためにインドールカルボン酸を対応する酸塩化物、対称無水物又は非対称無水物への変換によって活性化することもできる。インドールカルボン酸とアミンカップリングは、一般的にTHF、DCM、DMF、DMSO又はMeCNの溶媒中、限定するものではないが、トリエチルアミン、N-メチルモルフォリン、コリジン及びジイソプロピルエチルアミンを含む三級有機塩基の存在下で行われる。インドールカルボン酸とアミンのカップリング後、分子内に留まっているいずれの残留保護基も適切な手順で除去することができる。以下の実施例は、このようなプロセスの説明に役立つが、限定ではない。

#### 【0355】

(E)-3-[4-( {1-[1-( {1-[3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-6-イル]-メタノイル} -アミノ)-シクロブチル]-メタノイル} -アミノ)-フェニル]-アクリル酸：

#### 【0356】

#### 【化139】



#### 【0357】

実施例9のインドールカルボン酸(0.030g, 0.069mmol, 1当量)、実施例21のアミン(0.044g, 0.153mmol, 2.2当量)及びTBTU(0.076g, 0.24mmol, 3.4当量)をDMSO(2mL)に溶かし、トリエチルアミン(84 µL, 0.6mmol, 8.7当量)を加えた。混合物を室温で一晩中撹拌した(HPLCで完了)。3N NaOH(0.7mL)を加え、混合物を50℃で40分間撹拌した(HPLCで完全な加水分解)。酢酸を加えて反応混合物を中和し、分取HPLCから直接ベージュ色の非晶質固体として生成物を単離した(19mg)。

#### 【0358】

##### 実施例30

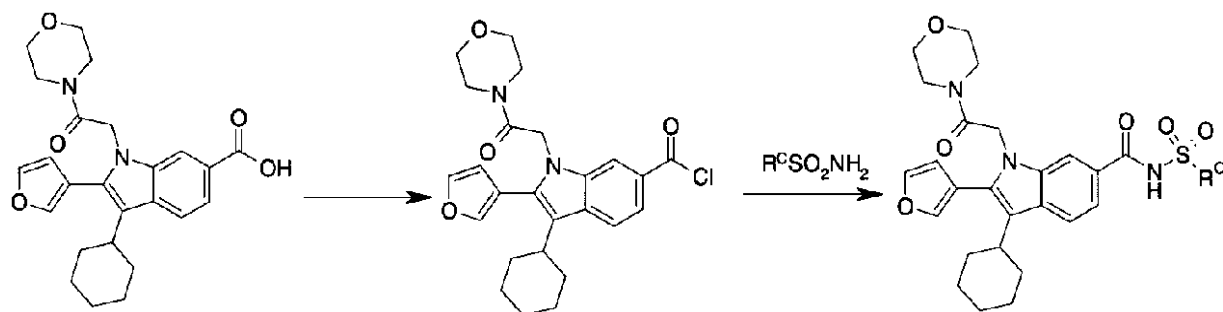
インドール6-アシルスルホンアミド誘導体の一般的調製手順：

DMAP及びトリエチルアミン、DIEA、N-メチルモルフォリン等の存在下、インドールカルボン酸を対応する酸塩化物に変換し、種々のスルホンアミドに結合した。代わりに、カル

ボジイミド(DCC、EDC)、TBTU、HATU等のようなアミド結合形成剤を用いてカルボン酸を活性化し、かつDMAPの存在下でスルホンアミドと処理した。スルホンアミドは、商業的供給元から得、又は対応する塩化スルホニルとジオキササン中アンモニア溶液から調製した。

【0359】

【化140】



10

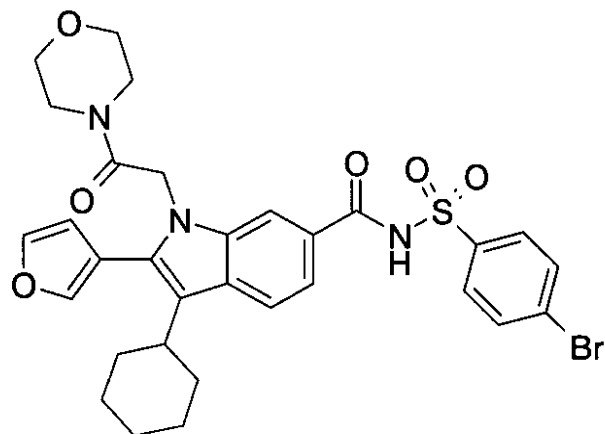
【0360】

以下の実施例は、このようなプロセスの説明に役立つが、限定ではない。

4-ブロモ-N- {1-[3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-6-イル]-メタノイル} -ベンゼンスルホンアミド：

【0361】

【化141】



30

【0362】

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-6-カルボニルクロライド：

実施例9のカルボン酸(0.800g, 1.833mmol, 1当量)をDCM(15mL)中で懸濁させ、DMF(20  $\mu$ L)を添加後塩化オキサリル(323  $\mu$ L, 3.7mmol, 2当量)を加えた。室温で2時間攪拌後減圧下揮発分を除去し、残留物をDCMと2回共-エバポレートした。真空中1.5時間乾燥させた後、褐色固体として酸塩化物を得、直接次工程で使用了。

4-ブロモ-N- {1-[3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-6-イル]-メタノイル} -ベンゼンスルホンアミド：

40

上記酸塩化物(0.032g, 0.07mmol, 1当量)をDCM(2mL)に溶かし、4-ブロモベンゼンスルホンアミド(0.0205g, 0.085mmol, 1.2当量)を加えた。トリエチルアミン(21  $\mu$ L, 0.15mmol, 2.16当量)とDMAP(0.018g, 0.147mmol, 2.1当量)を加え、混合物を室温で一晩中攪拌した(HPLCで完了)。DCMを空中エバポレートし、残留物を再びDMSO(2mL)に溶かした。分取HPLCによって直接明黄色粉として実施例30の表題化合物を単離した(27mg)。

【0363】

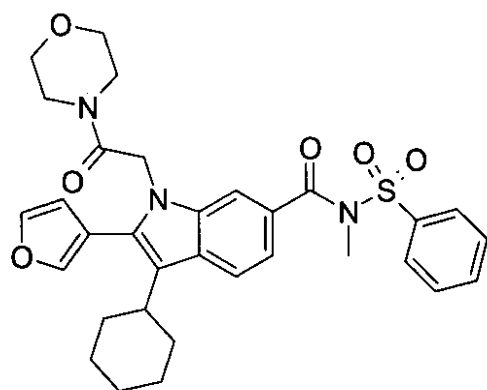
実施例31

N- {1-[3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-1H-インドール-6-イル]-メタノイル} -N-メチル-ベンゼンスルホンアミド：

50

【0364】

【化142】



10

【0365】

実施例30の手順を用い、実施例30で述べた酸塩化物とN-メチルベンゼンスルホンアミドから実施例31のN-メチルアシルスルホンアミドを調製した。

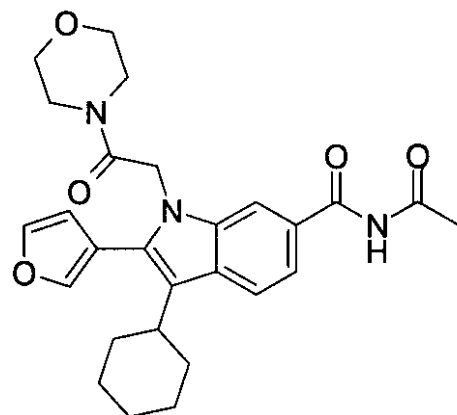
実施例32

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-1-(2-モルフォリン-4-イル-2-オキシ-エチル)-1H-インドール-6-カルボン酸アセチル-アミド：

【0366】

20

【化143】



30

【0367】

アセトアミド(9mg, 0.152mmol, 1.38当量)をTHF(2mL)に溶かし、NaH(60%油分散系, 8mg, 0.2mmol, 1.81当量)を加えた。混合物を30分間攪拌し、THF(1mL)中の実施例30の酸塩化物(0.050g, 0.11mmol, 1当量)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した(TLCで完了)。反応をEtOAcで希釈し、この溶液を10%HC水溶液で洗浄し、乾燥させた( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。減圧下溶媒のエバポレーション後、溶出液としてEtOAcを用いて残留物をシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製した。白色固体として実施例32の表題化合物を得た(24mg)。

40

【0368】

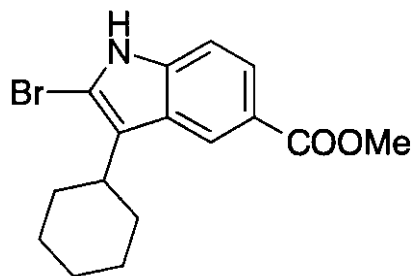
実施例33

2-ブロモ-3-シクロヘキシル-1H-インドール-5-カルボン酸メチル：

【0369】



## 【化 1 4 4】



## 【0 3 7 0】

10

インドール5-カルボン酸から出発することを除き、実施例2と同じ一連の反応を用いて実施例33の表題化合物を得た。この化合物は一般式I.4の化合物の合成用出発原料なので、前述したとおりの方法、例えば4～8及び／又は9～32を組み合わせると同様の方法で利用することができる。

## 【0 3 7 1】

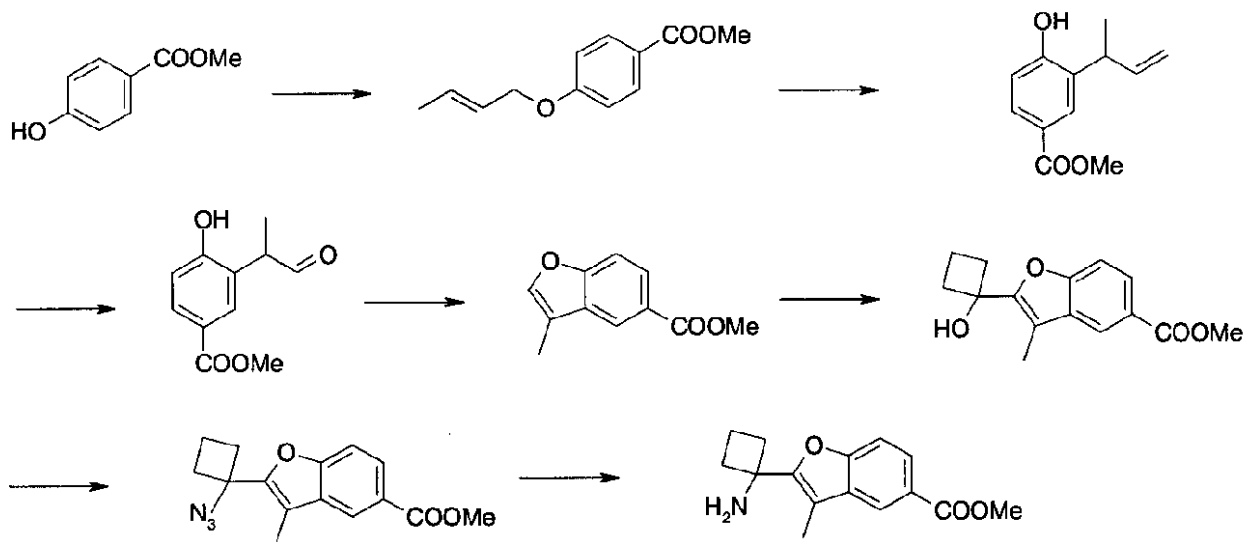
実施例34

2-(1-アミノ-シクロブチル)-3-メチル-ベンゾフラン-5-カルボン酸メチルエステル：

## 【0 3 7 2】

## 【化 1 4 5】

20



30

## 【0 3 7 3】

4-ヒドロキシ安息香酸メチル(20.00g, 131mmol)をDMF(350mL)に溶かし、 $K_2CO_3$ (24.19g, 175mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、臭化クロチル(85%, 16.47mL, 160mmol)を4分の間一滴ずつ添加した。結果の琥珀色懸濁液を室温で4時間攪拌した。それをDCM中に注ぎ、この溶液を水と食塩水で洗浄した。抽出物を乾燥させ( $MgSO_4$ )、かつエバポレートして2種の異性体アシルエーテル(4:1比)から成る淡黄色油を得た。室温に放置すると、油が部分的に結晶化した。上清をデカントし、結晶をヘキサンで洗浄して12.5gの所望エーテルを白色結晶として得た。

40

砂浴内で230℃に加熱したフラスコに上記物質(10.30g, 50mmol)を加え、融解油を当該温度で25分間攪拌した。この物質を室温に戻し、生じたロウ様固体を精製せずに次工程で利用した。

上記の転位フェノール(10.00g, 48.5mmol)をMeOHに溶かし、この溶液を氷-アセトン浴内で-78℃に冷却した。出発原料が完全消失するまで(TLC)、溶液全体にオゾンを泡立てた。ジメチルスルフィド(7mL)を-78℃で一滴ずつ加え、混合物を-78℃で10分間及び室温で30分間攪拌した。減圧下揮発分を除去し、残留物をエーテルに溶かし、溶液を水(2×)と食塩水で洗浄した。乾燥( $MgSO_4$ )及び揮発分の除去後、アルデヒドとラクトール(lactol)の

50

混合物から成る粗生成物を乳状油として得た(9.9g)。

上記粗生成物(9.9g, 48mmol)を85%リン酸(40mL)中で懸濁させ、50℃に50分間加熱後、白色固体が沈殿した。水(50mL)を加え、ろ過で固体を収集した。この物質をEtOAcに溶かし、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液と水で洗浄した。この溶液を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、かつ濃縮して得た残留物を、溶出液として10%EtOAc-ヘキサンを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望のベンゾフラン誘導体を得た(2.39g)。

上記ベンゾフラン誘導体(2.20g, 11.6mmol)をTHF(65mL)に溶かし、この溶液を-78℃に冷却した。リチウムジイソプロピルアミドの溶液(LDA, ヘプタン/THF/エチルベンゼン中2M, 6.9mL)を10分の間一滴ずつ添加した。35分間攪拌後、シクロブタノン(1.793mL, 24mmol)を一滴ずつ加え、-78℃で15分間攪拌を続けた。反応混合物を室温に戻し、1N HClでクエンチした。生成物をEtOAcで抽出し、水と食塩水で洗浄し、乾燥させた(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。ヘキサン中の25%EtOAcを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製して所望のシクロブチルカルビノール(1.39g)を清澄ゴムとして得た。

上記アルコール(1.38g, 5.3mmol)とナトリウムアジド(1.105g, 17mmol)をCHCl<sub>3</sub>(30mL)中で懸濁させ、この混合物を氷内で冷却した。TFA(1.695mL, 22mmol)を10分間一滴ずつ加え、冷浴を除去し、混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物をCHCl<sub>3</sub>で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。減圧下溶媒を除去して琥珀色油を得、溶出液としてヘキサン中の5%EtOAcを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製した。清澄油として所望アジドを得た(882mg)。

上記アジド(880mg)をMeOH中5%のLindlar触媒(374mg)上で水素化した(1atmのH<sub>2</sub>)。15分後、還元のを完了をTLCで判定した。ろ過で触媒を除去し、減圧下溶媒を除去して実施例34の所望アミン誘導体(785mg)を無色油として得た：ES-MS: m/z 243 (M-NH<sub>2</sub>)。

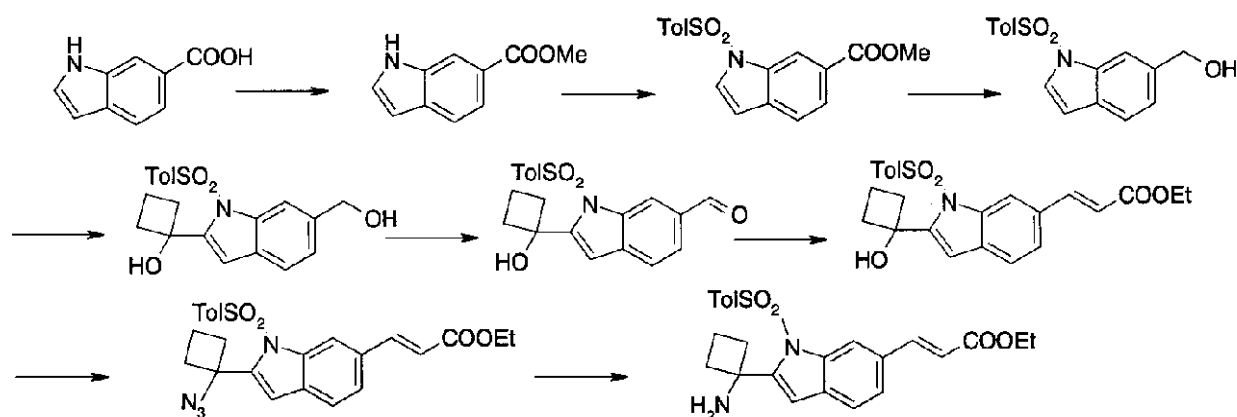
#### 【0374】

##### 実施例35

3-[2-(1-アミノ-シクロブチル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール-6-イル]-アクリル酸エチルエステル：

#### 【0375】

#### 【化146】



#### 【0376】

インドール6-カルボン酸(10.00g, 62mmol)をMeOH(200mL)と濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1mL)の混合物中で一晚中還流させてエステル化した。冷却後、反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液中に注ぎ、EtOAcで抽出した。抽出液をNaHCO<sub>3</sub>水溶液で2回及び水で洗浄した。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及び揮発分の除去によって所望のメチルエステルを褐色油(10.4g)として得た。

上記エステル(10.40g, 62mmol)をDMF(80mL)に溶かし、溶液を氷冷した。水素化ナトリウム(60%油分散系, 2.852g, 71.3mmol)を少しずつ添加し、混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物を0℃に戻し、パラ-トルエンスルホンクロライド(14.49g, 76mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、10%クエン酸(2×)、NaHCO<sub>3</sub>(2×)及び食塩水で連続的に洗浄した。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒の除去で得たベージュ色

残留物をエーテル-ヘキサン(7.7g)と2回摩砕した。母液の濃縮及び残留物のMeOHとの摩砕によってさらに5.8gの所望トシラート化インドールを得た。

上記物質(1.750g, 5.31mmol)をDCM(40mL)に溶かし、溶液を-78℃に冷却した。ジイソブチルアルミニウムヒドリド(DCM中1M, 12.72mL, 12.72mmol)を一滴ずつ加え、混合物を-78℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水性酒石酸ナトリウムカリウムでクエンチし、室温で一晩中攪拌した。有機相をデカントし、食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。揮発分の除去及びシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによる精製で無色油として所望アルコールを得た(1.35g)。

上記アルコール(1.250g, 4.15mmol)をTHF(150mL)に溶かし、溶液を-78℃に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド(THF/ヘプタン/エチルベンゼン中2M, 10.37mL)を5分の間一滴ずつ加えた。-78℃でさらに30分間攪拌後、シクロブタノン(1.55mL, 20.7mmol)を加え、反応混合物を0℃に温めた。反応を10%クエン酸でクエンチし、減圧下THFを除去した。水を加え、生成物をEtOAcで抽出し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液と食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。この物質を溶出液としてヘキサン中の30-50%EtOAcを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製した。油として所望のシクロブチルカルビノールを得た(0.94g)。

上記アルコール(0.870g, 2.34mmol)をDCM(20mL)に溶かし、1,1,1-トリス(アセチルオキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾジオキソール-3-(1H)-オン(Dess-Martinペリオジナン(periodinane))(1.060g, 2.50mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、かつ濃縮し、油として所望アルデヒドを得、次工程で直接使用した。

上記の粗製アルデヒド(2.34mmolと仮定)をDCM(20mL)に溶かし、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン(0.871g, 2.5mmol)を加えた。混合物を4時間還流させ、濃縮し、溶出液としてヘキサン中の20-30%EtOAcを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで生成物を単離した。所望のケイ皮酸エステルを泡として得た(0.400g)。

上記ケイ皮酸誘導体(0.400g, 0.9mmol)をCHCl<sub>3</sub>(15mL)に溶かし、ナトリウムアジド(138mg, 2.1mmol)を加えた。TFA(0.39mL, 5.1mmol)を5分の間一滴ずつ添加し、混合物を60℃で4時間攪拌した。反応混合物をCHCl<sub>3</sub>で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。溶出液としてヘキサン中の20%EtOAcを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで生成物を精製して所望アジドを黄色泡として得た(0.207g)。

上記アジド(0.183g)を1%の水を含むTHF(5mL)に溶かし、トリフェニルホスフィン(180mg)を加えた。混合物を60℃で20時間攪拌し、分取逆相HPLCで実施例35の最終生成物を単離した(42mg)。

このアミンを常法でインドールカルボン酸誘導体に結合し、NaOHでN-トシル及びエステル保護基を切断後、最終インヒビターを得た。

また、上述したように得た最終生成物を、完全に脱保護した分子をNaH及びヨードメタンで処理することによってインドール窒素上でメチル化後、付随して生成したメチルエステルを鹼化した。

【0377】

実施例36

3-(4-アミノ-2-エトキシ-フェニル)-アクリル酸メチル-エステル

【0378】

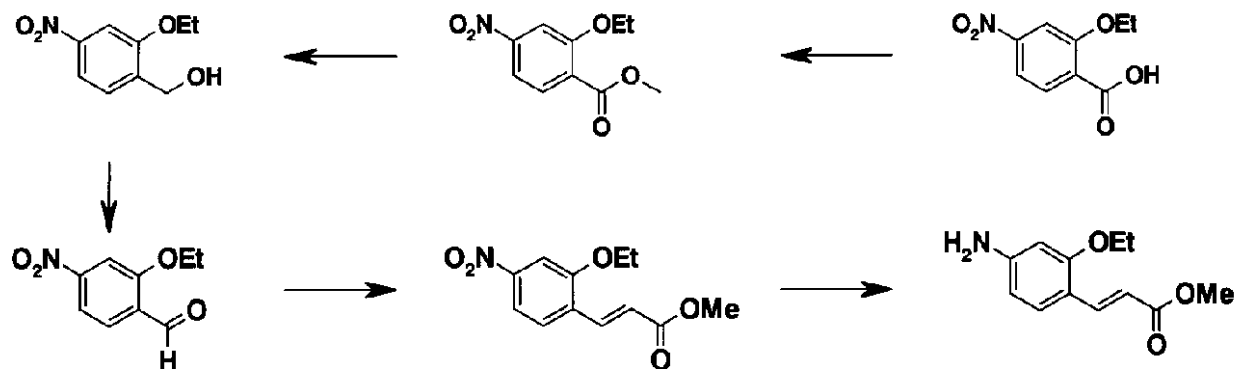
10

20

30

40

## 【化 1 4 7】



10

## 【0 3 7 9】

2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸(1.56g;7.38mmol)をメタノール(15mL)に溶かし、結果の溶液を0℃で攪拌した。エチルエーテル中のジアゾメタンの溶液を黄色が持続するまで加え、さらに20分間攪拌した。溶媒をエバポレートしてメチルエステルを淡黄色固体として得(1.66g;定量)、さらに精製せずに使用した。

上記エステル(1.60g;7.10mmol)を乾燥トルエンに溶かし、溶液を窒素雰囲気下-78℃に冷却した。テトラヒドロフラン中のジイソブチルアルミニウムヒドリドの溶液(1M;8mL;8mmol)を加え、反応を周囲温度に温めた。1時間及びさらに1.5時間後、このようにしてさらに2分量のDIBAL-H(7及び10mL)を添加した。最後の添加の0.5時間後、反応を0℃に冷却し、1N HCl(25mL)を緩徐に加え、混合物を0.5時間激しく攪拌した。有機溶媒をエバポレートし、水性残留物を酢酸エチル(2×50mL)で抽出し、水(50mL)と食塩水(50mL)で洗浄した。混ぜ合わせた抽出液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、かつエバポレートし、淡黄色の繊維状固体としてアルコールを得(1.40g;定量)、そのまま使用した。

20

ジクロロメタン(40mL+5mLリンス)中1,1,1-トリス(アセチルオキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾジオキソール-3-(1H)-オン(Dess-Martinペリオジナン)(2.32g;5.47mmol)の混濁溶液を、DCM(40mL)中の上記アルコールの攪拌溶液(0.98g;4.97mmol)に加え、窒素雰囲気下、周囲温度で反応を攪拌した。4時間後、飽和NaHCO<sub>3</sub>/10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(1:1,160mL)を加え、相が澄むまで混合物を激しく攪拌した(約0.5時間)。有機相を分離し、水相をジクロロメタン(50mL)で抽出し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(2×150mL)で洗浄した。混ぜ合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、かつエバポレートし、淡黄色固体としてアルデヒドを得(960mg;99%)、そのまま使用した。

30

水素化ナトリウム(95%乾燥粉末;158mg;6.25mmol)を無水THF(10mL)中で懸濁させ、トリメチルホスホノアセテート(0.945mL;5.84mmol)を窒素雰囲気下0℃で一滴ずつ添加すると堅い白色塊となり、攪拌できなかった。そこで、THF(7mL+3mLリンス)中の上記アルデヒド(950mg;4.87mmol)の溶液を一滴ずつ添加すると黄色になり、堅い白色塊が緩徐に溶解した。添加後、反応を周囲温度に戻した。15時間後、濁った反応混合物をエバポレートして淡黄色固体を得、酢酸エチル(2×50mL)で抽出し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(3×75mL)で洗浄した。混ぜ合わせた抽出液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、エバポレートしてケイ皮酸エステルを淡黄色固体として得(1.212g;99%)、さらに精製せずに使用した。

40

上記ニトロケイ皮酸エステル(0.300g,1.2mmol)をEtOH(12mL)及び水(7.5mL)中で懸濁させ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.990g,7.16mmol)と85%ヒドロ亜硫酸ナトリウム(1.247g,7.16mmol)を連続的に加えた。混合物を室温で1.5時間激しく攪拌した。それを水(10mL)で希釈し、減圧下エタノールを除去した。反応混合物をEtOAc(2×)で抽出し、水と食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。減圧下溶媒を除去して所望のアニリンを黄色固体として得た。

注意：出発原料として市販の2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸を用いて同じ方法で類似のメトキシ誘導体を調製した。

## 【0 3 8 0】

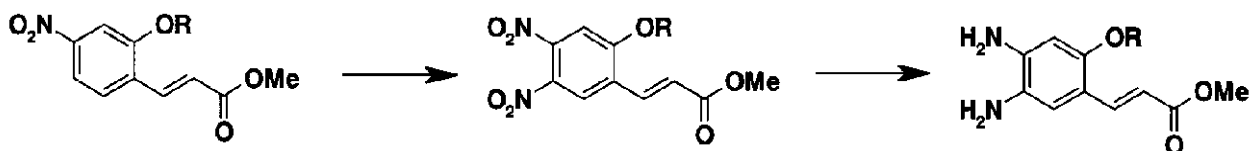
## 実施例37

50

3-(4,5-ジアミノ-2-アルコキシ-フェニル)-アクリル酸メチルエステル：

【0381】

【化148】



【0382】

この手順はR=Etについて説明するが、同様の手順を用いて他のアルコキシ置換基を有する誘導体を調製することができる。

10

実施例36で述べたように調製したオルト-エトキシ-パラ-ニトロケイ皮酸誘導体(600mg; 2.39mmol)を0℃で濃硫酸(5.5mL)に溶かし、硝酸カリウム(253mg; 2.50mmol)を3分の間少しずつ添加した。5分後、結果の黄-褐色溶液を周囲温度に戻し、窒素雰囲気下撹拌した。3時間後、反応を水(75g)に加えると、淡黄色沈殿が生じた。氷が融けたら、懸濁液を超音波処理し、ろ過し、蒸留水で数回洗浄した。一晩中空気乾燥し、淡黄色のチョーク状固体としてジニトロケイ皮酸エステルを得(661mg; 93%)、さらに精製せずに使用した。

このジニトロケイ皮酸エステル(657mg; 2.22mmol)をエタノール/水(1:1; 40mL)に溶解/懸濁させて生じた黄色懸濁液を周囲温度で激しく撹拌した。炭酸カリウム(3.06g; 22.2mmol)とヒドロ亜硫酸ナトリウム(3.86g; 22.2mmol)を連続的に添加すると、即座に暗紫色/緑色になり、急速に明るくなり始め、淡橙色になった。3時間後、反応を水(20mL)で希釈し、エタノールをエバポレートした。水性残留物を酢酸エチル(2×50mL)で抽出し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(2×60mL)と食塩水(30mL)で洗浄した。混ぜ合わせた抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、エバポレートしてジアニリンを暗橙色シロップとして得、高真空下で凝固させた(377mg; 72%)

20

この実施例で述べたようなジアニリン誘導体を、実施例22で述べたようなアミノ酸誘導体にカップリングさせてベンゾイミダゾール誘導体に変換してインヒビターを調製することができた。

【0383】

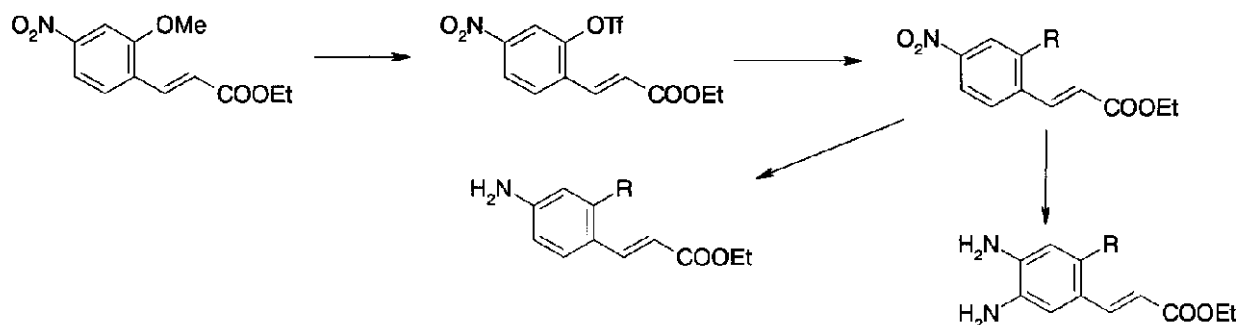
実施例38

30

3-(4-アミノ-2-アルキル-フェニル)-アクリル酸メチルエステル及び3-(4,5-ジアミノ-2-アルキル-フェニル)-アクリル酸メチルエステル

【0384】

【化149】



R=(C<sub>1-6</sub>)アルキル,(C<sub>2-6</sub>)アルケニル,(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル,(C<sub>2-6</sub>)アルキニル

40

【0385】

当業者には分かるように、実施例36及び37で提示した誘導体の類似体、すなわちアルコキシ基をアルキル、アルケニル又はアルキニル置換基(例えばR=Me、Et、Pr、ビニル、アリル)で置き換えた類似体は、BBr<sub>3</sub>のような試薬でエーテル結合を切断して該アルコキシ(例えばメトキシ)誘導体を対応するフェノールに変換し、次いでフェノール置換基を対応

50

するトリフラートに変換することによって調製することができる。このようなトリフラートは、アルキル置換基でトリフラート官能性を置換させる有機金属試薬による種々の遷移金属触媒クロス-カップリング反応における基質として使用することができる。このような試薬として、Pd<sup>0</sup>触媒作用下でクロス-カップリングを受けるテトラアルキルスズ、テトラアルケニルスズ、アルキルホウ酸及びアルケニルホウ酸誘導体が挙げられる。場合によって(例えばアリル又はビニル)、置換基をさらに仕上げることができる(例えば、当業者に周知のシクロプロパン化試薬を用いて二重結合をシクロプロパン環に変換することができる)。

アルキル基を導入したら、前記実施例で述べた合成シーケンスに従って該中間体をインヒビターに仕上げるることができる。

10

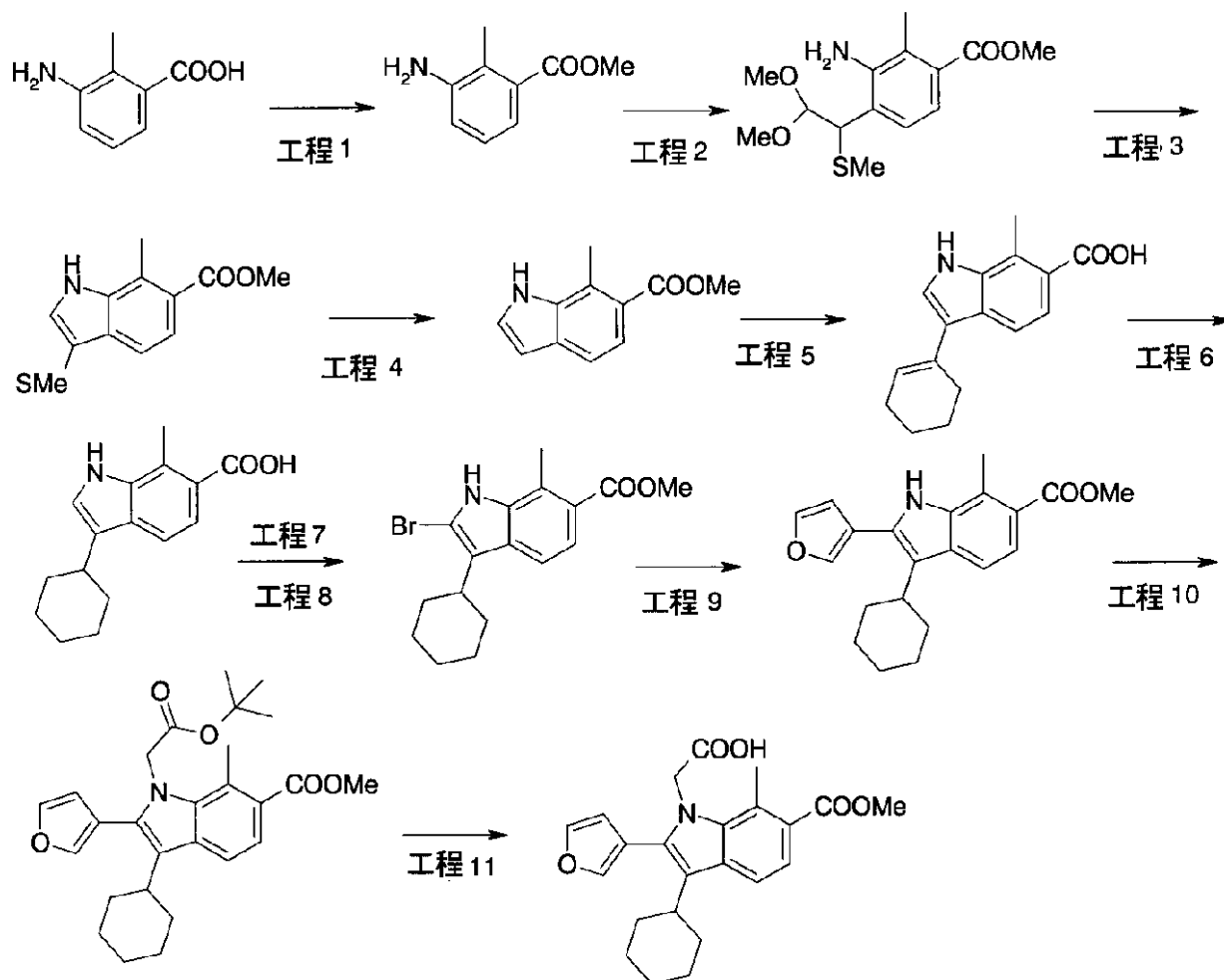
## 【0386】

## 実施例39

1-カルボキシメチル-3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-7-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル：

## 【0387】

## 【化150】



20

30

40

## 【0388】

工程1：3-アミノ-4-メチル安息香酸(15.00g, 0.099mol)をMeOH(150mL)中で懸濁させ、塩化チオニル(25.33mL, 0.347mol, 3.5当量)を一滴ずつ加えた。混合物を70℃で一晩中加熱した。室温に冷ました後、減圧下揮発分を除去し、残留物をエーテル(150mL)と摩砕した。固体をろ過し、乾燥させた(18.36g)。この固体をDCM(600mL)中で懸濁させ、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(250mL)を加えた。15分間攪拌後、有機層を分離し、NaHCO<sub>3</sub>溶液(2×250mL)、水(250mL)及び食塩水(250mL)で連続的に洗浄した。溶液を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、蒸発乾固

50

させて所望のアニリンを得た(14.8g, 90%収率)。

工程2及び3：上記エステル(12.50g, 75.6mmol)をDCM(190mL)に溶かし、メチルチオアルデヒドジメチルアセタール(10.1mL, 75.6mmol)を加えた。溶液を-30℃に冷却した。N-クロロスクシンイミド(10.10g, 75.6mmol)を6回に分けて30分間で添加した。トリエチルアミン(10.6mL, 75.6mmol)を10分の間一滴ずつ添加し、さらに15分間攪拌後、冷却浴を除去し、還流温度にした。5時間後、反応混合物をRTに戻し、かつ蒸発乾固させた。残留物をエーテル(750mL)に溶かし、2M HCl(303mL)を加えた。RTで1.5時間攪拌後、エーテル層を分離し、NaHCO<sub>3</sub>溶液(2×150mL)と食塩水(250mL)で洗浄した。最初の酸性水相をDCM(2×100mL)で抽出し、抽出液を上述したように洗浄してから最初のエーテル相と混ぜ合わせた。この混合有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発乾固させ、その物質を、溶出液としてDCM中の30-10

工程4：上記チオメチルインドール(8.37g, 35.4mmol)を無水EtOH(220mL)に溶かし、ラネーニッケル(Ra-Ni)(25g)を加えた。室温で3時間攪拌後、別の分のRa-Ni(15g)を添加し、攪拌をさらに45分間再開した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固させて所望のインドールを得た(6.26g, 93%)。

工程5：上記インドールエステル(4.00g, 21mmol)をMeOH(18mL)と水(18mL)の混合物に溶かした。KOH(11.86g, 210mmol)を加え、混合物を75℃で2時間攪拌した。シクロヘキサノン(7.26g, 74mmol, 3当量)を15分の間一滴ずつ添加し、75℃で一晩中攪拌を続けた。減圧下MeOHを除去し、水(500mL)を残留物に添加した。ろ過で不溶性物質を除去し、水相をTBME(200mL)で洗浄した。ギ酸で水相を酸性にしてpH4にして白色沈殿を生じさせ、ろ過で収集し、水と食塩水で洗浄した。所望シクロヘキセニルインドールを得た(4.77g, 89%)。20

工程6～8：実施例2で述べたとおり。

工程9～11：実施例4及び6で述べたとおり。

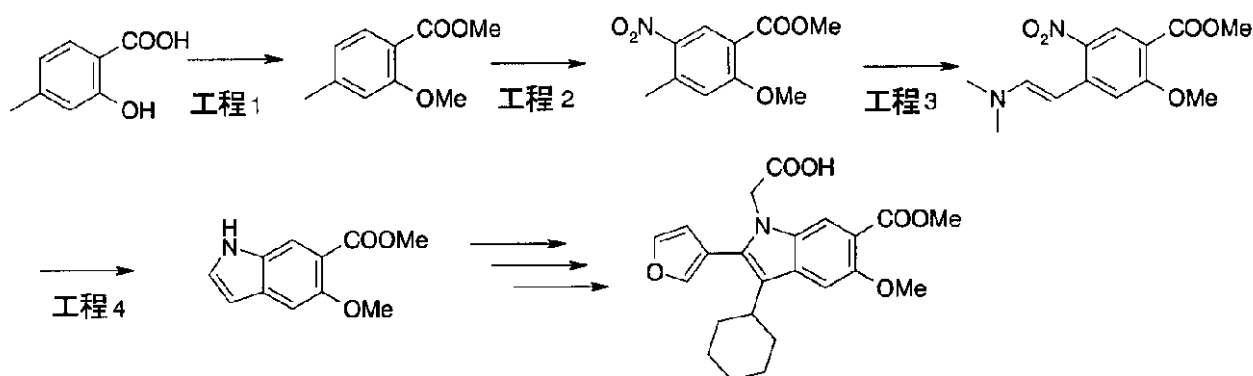
### 【0389】

#### 実施例40

1-カルボキシメチル-3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-5-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル：

### 【0390】

#### 【化151】



### 【0391】

工程1：4-メチルサリチル酸(100g, 0.66mol)をアセトン(1L)に溶かし、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(227g, 1.64mol, 2.5当量)を少しずつ加えた。混合物を還流温度に加熱し、1時間にわたって硫酸ジメチル(155mL, 1.64mol, 2.5当量)を添加した。混合物を一晩中還流させた。さらにK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(90g)と硫酸ジメチル(60mL)を加え、混合物をさらに20時間還流させた。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20g)と硫酸ジメチル(15mL)を再び加え、7時間還流後、反応の完了をTLCで判定した。洗浄液としてアセトンを用いてろ過で固体を除去し、ろ液を体積200mLに濃縮した。この溶液をMeOH(1L)で希釈し、30分間水酸化アンモニウム(300mL)と攪拌した。減圧下MeOHを除去し、残留物をEtOAc(2×400mL)で抽出した。抽出液を食塩水(500mL)で洗浄し、乾燥させた(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。40

10

20

30

40

50

揮発分を除去し、黄色油として所望生成物を得た(119g)。

工程2：上記エステル(117g, 0.649mol)を氷冷フラスコに充填した。エステルを濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (600mL)に溶かし、溶液を $-3^\circ\text{C}$ に冷却した。内部温度をほぼ $0^\circ\text{C}$ に維持しながら濃 $\text{HNO}_3$ (51mL)を1.5時間にわたって一滴ずつ添加した。氷浴を除去し、混合物を室温で3.5時間撹拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、一晩中放置した。沈殿した固体をろ過で集め、水洗し、乾燥させた。この物質を熱メタノールとの摩擦及びシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーによって精製して所望生成物をジニトロ副生物から分離した。

工程3：上記ニトロエステル(75.7g, 0.336mol)をDMF(322mL)に溶かし、DMFジメチルアセタール(120.1g, 1.01mol)を10分の間一滴ずつ加えた。混合物を $115^\circ\text{C}$ に3時間加熱した(TLCで完了)。反応混合物を室温に冷まし、真空下揮発分を除去した。残留物をDCMと2回共エバポレートし、エーテルと摩擦して合計90.02g(95%収率)の所望エナミン誘導体を得た。

工程4：工程3のエナミン(90.02g, 0.321mol)を1:1のTHF-MeOH(1.48L)に溶かし、水浴内で混合物を $35^\circ\text{C}$ に加熱した。ラネーニッケル(THFで洗浄した, 6.3g)を添加後、15分の間ヒドラジン(18.5g, 0.369mol)を一滴ずつ加えた。1時間撹拌後(内部温度： $49^\circ\text{C}$ )、2回目の分のヒドラジン(18.5g)を一滴ずつ加え、混合物を $49^\circ\text{C}$ で一晩中撹拌した。蒸発した溶媒を補充し、ラネーニッケル(6.3g)とヒドラジン(18.5g)を再び添加後、さらに3時間撹拌後、さらに別の分のヒドラジン(18.5g)を加えた。 $54^\circ\text{C}$ で一晩中撹拌後、最後の分のラネーニッケル(6.3g)とヒドラジン(36mL)を加え、20時間撹拌して反応を完了させた。反応混合物を室温に戻し、洗浄液としてDCMを用いてろ過した。ろ液を減圧下で蒸発乾固させ、残留物を、溶出液としてDCM中の2-30%EtOAcを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望のインドールを得た(41.1g)。

工程4のインドールから、前記実施例で述べた手順と同様の手順を用いて実施例40の表題化合物を合成した。

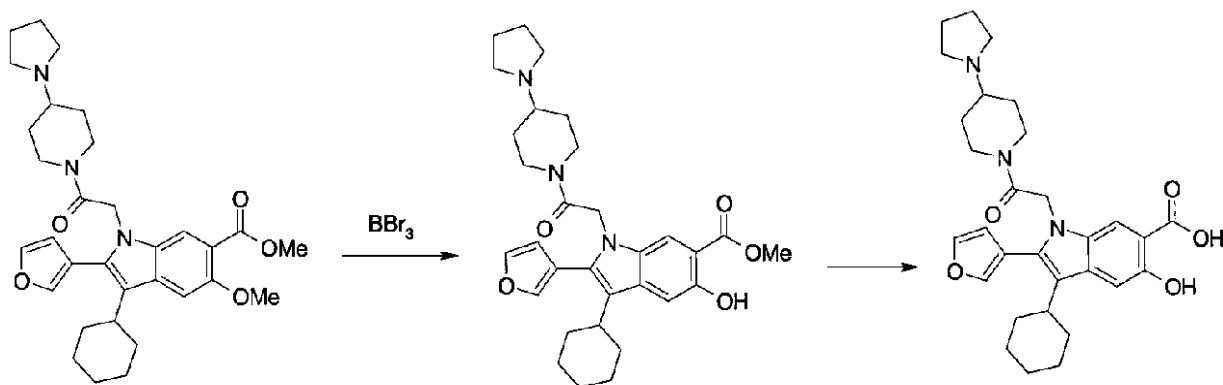
#### 【0392】

##### 実施例41

3-シクロヘキシル-2-フラン-3-イル-5-ヒドロキシ-1-[2-オキソ-2-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-1H-インドール-6-カルボン酸：

#### 【0393】

#### 【化152】



#### 【0394】

これは、他のアミド置換基を有する類似体に適用できる代表的手順である：メトキシインドール(30mg)をDCM(1mL)に溶かし、窒素雰囲気下、この溶液を氷冷した。三臭化ホウ素(DCM中1M, 0.3mL)を一滴ずつ加え、混合物を $0^\circ\text{C}$ で40分間、次に室温で30分間撹拌した。氷を加えて反応をクエンチし、DCMで希釈し、固体 $\text{NaHCO}_3$ を添加して中和した。有機相を分離し、乾燥させた( $\text{MgSO}_4$ )。減圧下溶媒をエバポレートして所望のフェノール誘導体を黄色固体(21mg)として得、標準条件下で鹼化して実施例41の表題化合物を得た。代わりに、中間体フェノール性エステルを標準条件下(例えばDMF中のNaH)でアルキル化して種々のエーテル誘導体を製造しうる(例えばtert-ブチルプロモアセテートで)。

#### 【0395】

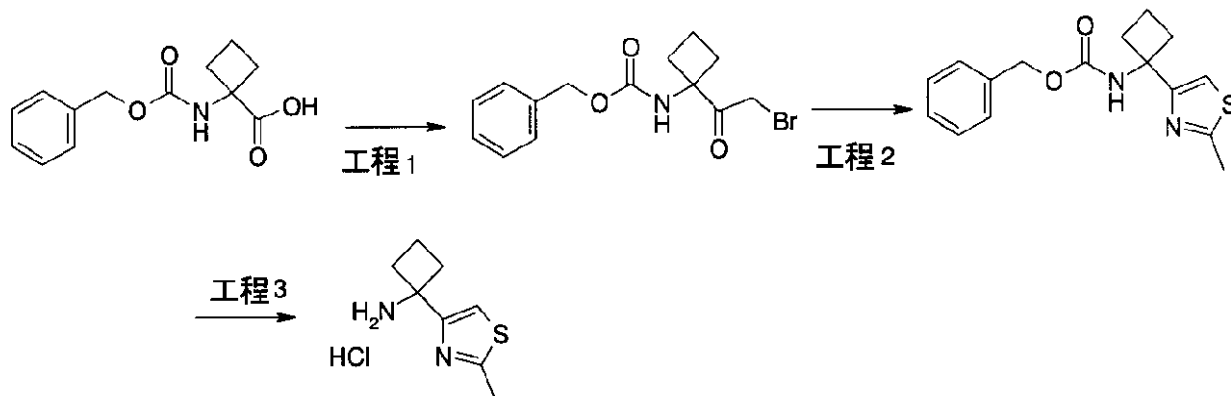


## 実施例42

1-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-シクロブチルアミン塩酸塩

【0396】

【化153】



10

【0397】

工程1：クルチウス転位でトリメチルシリルエタノールの代わりにベンジルアルコールを用いることを除き、実施例21で述べた手順と同一手順を用いて最初の保護アミノ酸を得た。この酸(7.48g, 30mmol)をTHF(50mL)に溶かし、溶液を窒素雰囲気下-8℃に冷却した。N-メチルモルフォリン(3.63mL, 33mmol)を一滴ずつ添加後、イソブチルクロロホルメート(3.89mL, 30mmol)を加えた。懸濁液を10分間攪拌し、窒素下、ろ液を-8℃に維持しながらろ過した。溶液を過剰のエーテル性ジアゾメタン溶液に添加し、混合物を30分間攪拌した(TLCがジアゾメチルケトンへの変換を示す)。この冷却溶液に、水中48% $\text{HBr}$ (3.50mL, 31mmol)を5分の間一滴ずつ加えた。5分後2回目の分の $\text{HBr}$ (3.5mL)を加え、冷却浴を除去し、混合物を室温で一晩中攪拌した。エーテル(250mL)を加え、溶液を水(2×50mL)、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (50mL)及び食塩水(50mL)で洗浄した。乾燥後( $\text{MgSO}_4$ )、減圧下揮発分を除去し、残留物を1:4のエーテル/ヘキサンと摩砕した。白色固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、真空中乾燥させた。白色固体として所望のプロモメチルケトン(7.35g, 75%収率)を得た。

20

工程2：上記プロモメチルケトン(228mg, 0.7mmol)とチオアセトアミド(56.3mg, 0.75mmol)をイソプロパノール中(5mL)で加熱還流させた。1時間後、反応混合物を蒸発乾固させ、油状残留物を水と摩砕して生じた白色沈殿を収集し、水洗し、真空中乾燥させた(185mg, 87%収率)。

30

工程3：木炭上10% $\text{Pd}$ (70mg)を $\text{EtOH}$ (5mL)中で懸濁させ、上記の保護されたチアゾール誘導体(180mg)を加えた。塩酸を添加して反応混合物を酸性にしてから1atmの $\text{H}_2$ ガス下で20時間攪拌した。ろ過で触媒を除去し、減圧下ろ液を蒸発乾固させ、エーテルとの摩砕後、白色固体として所望アミン塩酸塩を得た(104mg)。

このアミン塩酸塩を標準条件下でインドール誘導体に結合した。

注意：異なって置換されているチオアミド、チオウレア又はアシルチオウレア誘導体を用いて同様に類似のチアゾール誘導体を調製することができる。さらに、このシーケンスの出発原料として他の保護アミノ酸を用い、かつそのそれぞれ使用されるプロモ又はクロロメチルケトンに変換し、順次種々の置換チアゾール誘導体を調製することができる。

40

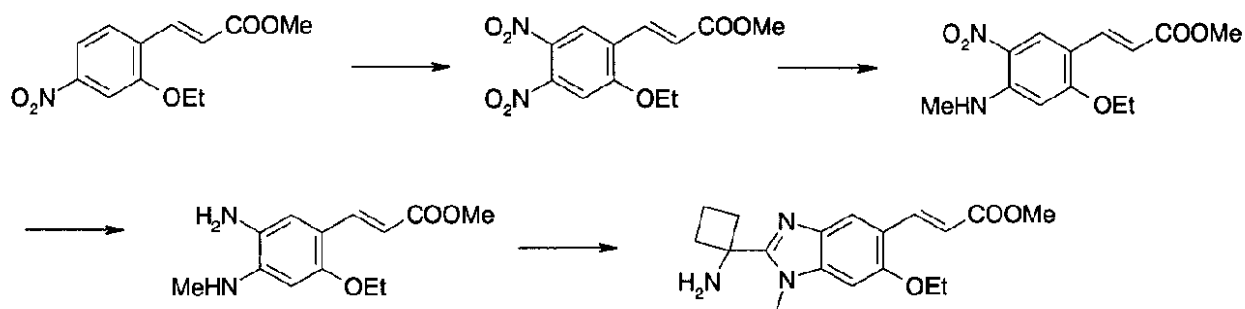
【0398】

## 実施例43

(Z)-3-[2-(1-アミノ-シクロブチル)-6-エトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アクリル酸メチルエステル

【0399】

## 【化 1 5 4】



10

## 【0 4 0 0】

実施例36で述べたように調製した4-ニトロ-2-エトキシベンズ酸エステル(303mg, 1.206mmol)を濃硫酸(3mL)に溶かし、この溶液を0℃に冷却した。硝酸カリウム(128mg, 1.27mmol)を加え、混合物を室温で3.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷上に注ぎ、沈殿した固体をろ過で収集した。粗生成物を水洗し、真空下乾燥させ、精製せずに次工程で利用した(390mg)。

上記ジニトロ誘導体(390mg)をTHF(3mL)に溶かし、THF中メチルアミン(3.02mL, THF中2M溶液)を加えた。30分間攪拌後、減圧下揮発分を除去し、有機固体をそのまま次工程で利用した。

上記ニトロアレンをEtOH(12mL)と水(12mL)の混合物中で懸濁させ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.00g, 6当量)を添加後、ヒドロ亜硫酸ナトリウム(1.26g, 6当量)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌後、減圧下EtOHを除去した。残留物をEtOAcで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒の除去及び残留物のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中50～75%のEtOAc)による精製によって所望ジアミンを得た(162mg)。

20

上記ジアニリン(162mg)をアセトニトリル(6mL)に溶かし、実施例20のとおり調製したアミノシクロブタンカルボキシクロライド塩酸塩(116mg)を加えた。混合物を室温で一晩中攪拌し、EtOAcで希釈し、溶液を水性NaHCO<sub>3</sub>及び食塩水で洗浄した。乾燥後(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下揮発分を除去した。残留物をAcOH(3mL)に溶かし、溶液を80℃に1時間加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を水中に注ぎ、固体K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を添加して塩基性にしてpHを9にした。有機相をEtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒の除去によって得た残留物を、EtOAc中0～5%のMeOHを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製して実施例43の表題化合物を得た(68mg)。

30

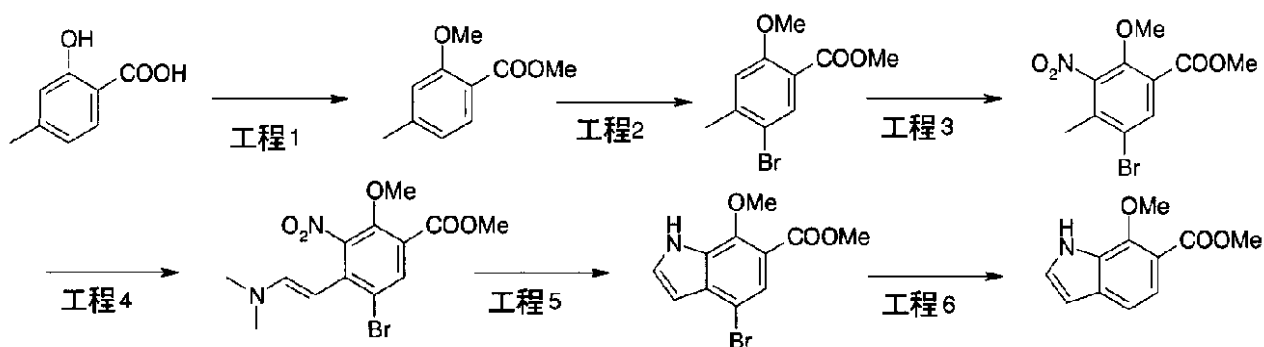
## 【0 4 0 1】

実施例44

7-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル：

## 【0 4 0 2】

## 【化 1 5 5】



40

## 【0 4 0 3】

工程1：4-メチルサリチル酸(32.1g, 0.21mol)と炭酸カリウム(61.2g, 0.44mol)をアセト

50

ン(300mL)中で懸濁させ、混合物を還流温度にした。硫酸ジメチル(66.5g,0.53mol)を1時間以内で一滴ずつ添加し、還流温度で一晩中撹拌を続けた。さらに硫酸ジメチル(30mL)と炭酸カリウム(2×15g)を加え、反応の完了にさらに24時間要した。反応混合物を室温に冷まし、洗浄液としてアセトンを用いて無機塩をろ過によって除去した。ろ液を減圧下エバポレートして油状残留物をMeOH(300mL)に溶かした。濃水酸化アンモニウム(90mL)を加え、混合物を室温で30分間撹拌した。真空中メタノールを除去し、残留物をエーテル(300mL)と水(200mL)に分配した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥させた( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。エーテルのエバポレーションによって所望のジメチル化生成物を黄色油として得(38.1g)、次工程で直接使用した。

工程2：上記エステル(38.0g,0.21mol)をAcOH(250mL)に溶かし、室温で撹拌しながら臭素(37.2g,0.23mol,1.1当量)を30分の間一滴ずつ添加した。完了後、反応混合物をさらに1時間撹拌した時点でTLC分析が完全な変換を示した。反応混合物を水(1L)中に注ぎ、混合物が中性になるまで撹拌しながら固体 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ を慎重に添加した。生じたオフホワイトの沈殿をろ過で集め、水洗し、乾燥させて所望のプロモ誘導体を得た(47.2g)。

工程3：上記プロモ誘導体(44.5g,0.17mol)を少しずつ濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (170mL)に添加し、すべての固体が溶けるまで混合物を氷-塩浴内で撹拌した。濃 $\text{HNO}_3$ (17mL)を20分の間一滴ずつ添加し、氷浴内でさらに1時間撹拌を続けた。反応混合物を氷-水(2L)にゆっくり加え、沈殿した黄色固体をろ過で収集した。固体を水、 $\text{NaHCO}_3$ 溶液及び再び水で洗浄した。乾燥後、橙色固体として所望のニトロ誘導体を得た(36.8g)。

工程4：上記生成物(129.0g,0.42mol)をDMF(400mL)に溶かし、DMF-ジメチルアセタール(151.6g,1.27mol,3当量)を一度に加えた。TLCで変換の完了が判定されるまで(24時間)、混合物をアルゴン雰囲気下110~120℃で加熱した。反応混合物を室温に冷まし、真空中揮発分を除去して暗色残留物を得た(約180g)。エーテル-THFからの摩砕により、赤色結晶として所望エナミンを得た(72g)。

工程5：上記エナミン(72.0g,0.20mol)をTHF(600mL)とMeOH(600mL)の混合物に溶かした。暗赤色溶液を30℃に加熱し、この溶液にラネーニッケル(18g)を添加した。ヒドラジン水和物(11.6g,0.23mol,1.15当量)を30分の間一滴ずつ添加した。反応温度を50℃に上げ、2回目の分のヒドラジン水和物(11.6g,0.23mol,1.15当量)を30分の間一滴ずつ加えた。50℃で一晩中撹拌後、さらにラネーニッケル(20g)とヒドラジン水和物(11.6g,0.23mol,1.15当量)を加え、さらに7時間50℃で撹拌後、反応の完了をTLCで判定した。冷却後、セリットのパッドを通してろ過で触媒を除去し、ろ液を減圧下エバポレートした。暗褐色残留物をEtOAc(3L)に溶かし、溶液を水(1.5L)、10%HCl(1L)及び食塩水(700mL)で洗浄した。乾燥後( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、溶媒を除去して所望プロモインドール誘導体を褐色固体として得た(35g)。

工程6：上記プロモインドール誘導体(35g)をMeOH(1L)に溶かし、トリエチルアミン(16.3g,1.2当量)を添加後10%Pd/C(1.06g)を加えた。混合物を水素( $2.4 \times 10^5 \text{ Pa}$ (35psi))下、反応の完了まで(7時間)撹拌した。ろ過で触媒を除去し、減圧下揮発分を除去した。残留物をEtOAc(700mL)に溶かし、この溶液を10%HCl(300mL)、水(350mL)、 $\text{NaHCO}_3$ (350mL)及び食塩水で洗浄した。溶液を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下濃縮して所望インドールを明褐色固体として得た(25g)。

このインドール誘導体を標準条件下で鹼化し、かつ類似誘導体について前述したように最終インヒビターに仕上げた。

#### 【0404】

##### 実施例45

2-(1-アミノ-シクロブチル)-6-メトキシ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

#### 【0405】

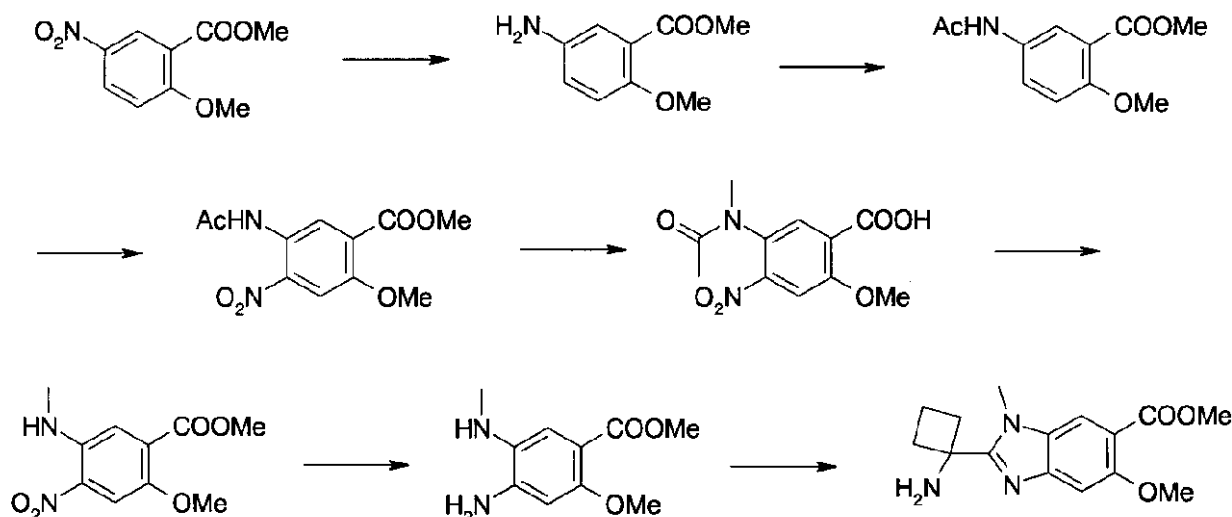
10

20

30

40

## 【化 1 5 6】



10

## 【 0 4 0 6】

2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル(6.21g, 29.4mmol)をMeOH(100mL)中で懸濁させ、20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(500mg)を加えた。混合物を水素雰囲気下(1atm)で18時間攪拌した。ろ過で触媒を除去し、減圧下溶媒をエバポレートした(5.256g)。

20

上記アニリン(5.23g)をTHF(50mL)に溶かし、無水酢酸(2.984g)を加えた。混合物を室温で一晩中攪拌した。白色懸濁液を減圧下濃縮して白色ペーストを得、tert-ブチルメチルエーテル(TBME, 20mL)を加え、かつ攪拌しながらヘキサン(100mL)を緩徐に添加した。懸濁液をさらに2時間攪拌し、ろ過で固体を収集した。生成物をヘキサンで洗浄し、空中で乾燥させた(6.372g)。

90%の硝酸(9mL)を水(9mL)で希釈し、0℃に冷却した。上記アニリン(5.905g)を一度に加え、氷水浴内で30分間混合物を攪拌した。反応混合物を一滴ずつ氷水(700mL)に添加し、沈殿した黄色固体をろ過で収集し、水洗し、空中で乾燥させた。橙色固体(5.907g)は、<sup>1</sup>H NMRによって、化合物の2:1混合物から成ることを示した。上記水性ろ液のEtOAcによる抽出でさらに1gの物質を得、最初の収穫物と混ぜ合わせ、溶出液としてCHCl<sub>3</sub>中の015%EtOAcを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで精製した。橙色固体(4.11g)を得た(一異性体)。

30

上記ニトロアニリン(3.580g)をTHF(50mL)に溶かし、溶液を氷内で冷却した。ヨードメタン(4.155mL, 66.7mmol, 5当量)とナトリウムtert-ブトキシド(6.414g, 66.7mmol, 5当量)を3.5時間間隔で2回に分けて加えた。2回目の添加後、さらに20時間室温で攪拌を続けた。減圧下でTHFをエバポレートし、水(100mL)を加えた。深赤色溶液をTBME(100mL)で洗浄した。水相を濃HClで酸性にし、EtOAc(2×100mL)で抽出した。混ぜ合わせた橙色抽出液を乾燥させ、かつ濃縮して暗赤色粉末(3.78g)を得、直接次工程で使用した。

## 【 0 4 0 7】

遊離カルボン酸(3.75g)を8M HCl(100mL)中で懸濁させ、この混合物を100℃で8時間攪拌した。室温に冷ました後、減圧下揮発分をエバポレートし、残留物をMeOHと3回共-エバポレートした。残留物を再びMeOH(100mL)中で懸濁させ、氷水内で冷却した。塩化チオニル(5.10mL, 5当量)を一滴ずつ加え、懸濁液を65℃4時間攪拌した。減圧下揮発分を除去し、残留物をMeOH(100mL)と2回、次にトルエン(2×100mL)と共-エバポレートした。残留物をMeOH(200mL)に溶かし、20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(500mg)を加え、混合物を1atmの水素ガスで一晩中攪拌した。ろ過で触媒を除去し、溶液を蒸発乾固させた。残留物をEtOAcに溶かし、溶液をNaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を除去して得た固体をTBME(50mL)中で懸濁させ、60℃に30分間加熱した。この熱溶液に等体積のヘキサンを緩徐に加え、沈殿物質をろ過で収集し、TBME-ヘキサンで洗浄し、乾燥させた(2.00g)。

40

上記ジアミン(1.950g)をDCM(50mL)に溶かし、溶液を氷内で冷却した。実施例20と同手

50

順で調製した1-アミノシクロブチリルクロライド塩酸塩(1.50g)を1.5時間にわたって3回に分けて加えた。混合物を室温に戻し、一晩中撹拌した。さらに酸塩化物(0.50g)を加え、さらに2時間撹拌を続けた。減圧下DCMをエバポレートし、AcOH(30mL)を加え、混合物を80℃に3時間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、減圧下揮発分をエバポレートした。残留物を水(100mL)に溶かし、pHが8に達するまで固体NaHCO<sub>3</sub>を少しずつ加えた。生成物をEtOAc(3×100mL)で抽出し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮乾固させた。溶出液としてEtOAc中0～15%のEtOHを用いてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィーで残留物を精製した。灰色粉末として実施例45の表題化合物を得た(1.05g)。

【0408】

実施例46

10

NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ活性の阻害

WO 03/010141に記載されているプロトコルに従い、本発明の化合物をC型肝炎ウイルスRNA依存性ポリメラーゼ(NS5B)に対する阻害活性について試験した。

実施例47

NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害の特異性

WO 03/010141に記載されているように、HCV NS5Bポリメラーゼの代わりに別のポリメラーゼを用いたことを除いて、HCVポリメラーゼについて記載されている形式で、本発明の化合物をポリオウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼ及び子ウシ胸腺DNA依存性RNAポリメラーゼIIに対する阻害活性について試験した。

20

下表1～8では、以下の範囲を適用する：

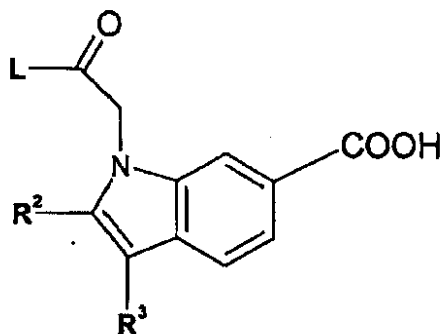
IC<sub>50</sub>：A=10 μM～1 μM；B=1 μM～200nM；及びC<200nM。

【0409】

表1

【表1】

表1

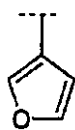
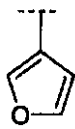
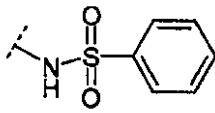
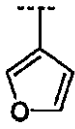
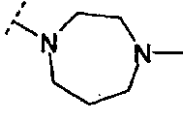
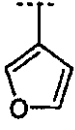
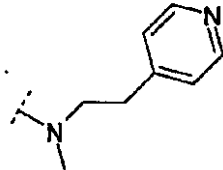
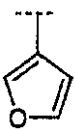
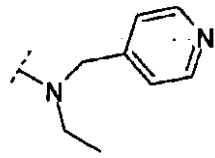
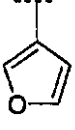
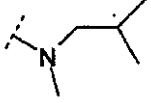


30

式中、R<sup>3</sup>はC<sub>n</sub>-シクロアルキルであり、かつ指数nは以下の表で与えられる。

【0410】

【表 2】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1001      |    | 6 |    | B                | 408.3                     |
| 1002      |    | 6 |    | C                | 561.2                     |
| 1003      |    | 6 |    | C                | 464.3                     |
| 1004      |    | 6 |   | C                | 486.2                     |
| 1005      |  | 6 |  | B                | 486.3                     |
| 1006      |  | 6 |  | B                | 437.2                     |

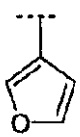
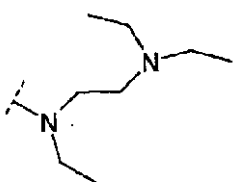
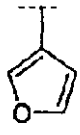
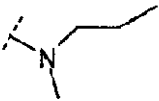
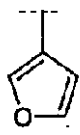
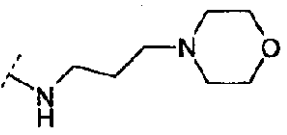
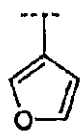
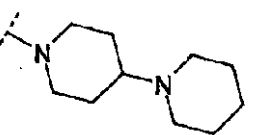
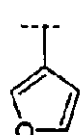
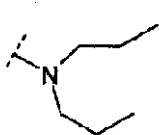
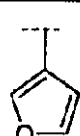
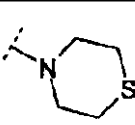
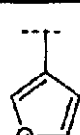
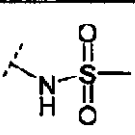
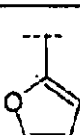
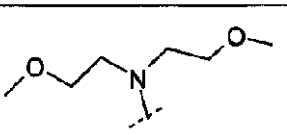
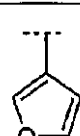
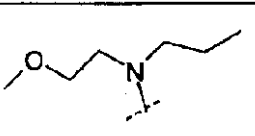
【 0 4 1 1 】

10

20

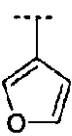
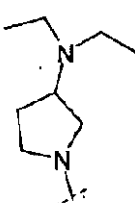
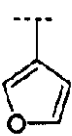
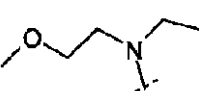
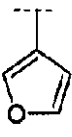
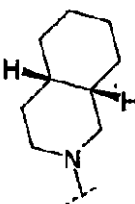
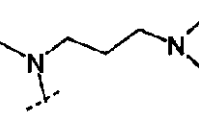
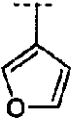
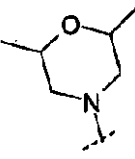
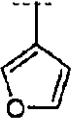
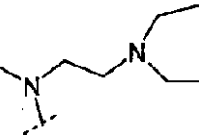
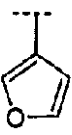
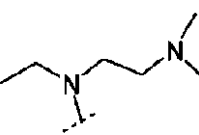
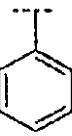
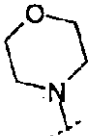
30

【表 3】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1007      |    | 6 |    | C                | 494.3                     |
| 1008      |    | 6 |    | C                | 423.2                     |
| 1009      |    | 6 |    | B                | 494.3                     |
| 1010      |   | 6 |   | C                | 518.3                     |
| 1011      |  | 6 |  | B                | 451.3                     |
| 1012      |  | 6 |  | C                | 453.2                     |
| 1013      |  | 6 |  | B                | 445.2                     |
| 1014      |  | 6 |  | B                | 483.2                     |
| 1015      |  | 6 |  | B                | 467.3                     |

【0412】

【表 4】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1016      |    | 6 |    | C                | 492.3                     |
| 1017      |    | 6 |    | C                | 453.2                     |
| 1018      |    | 6 |    | A                | 489.3                     |
| 1019      |  | 6 |  | C                | 466.3                     |
| 1020      |  | 6 |  | C                | 465.2                     |
| 1021      |  | 6 |  | C                | 480.3                     |
| 1022      |  | 6 |  | B                | 466.2                     |
| 1023      |  | 6 |  | C                | 447.3                     |

10

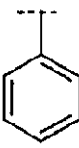
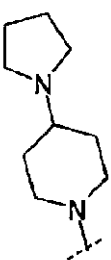
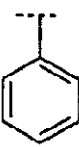
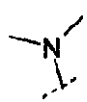
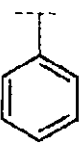
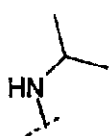
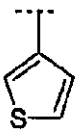
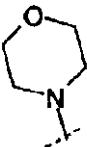
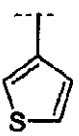
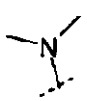
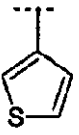
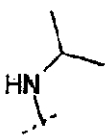
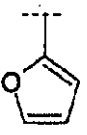
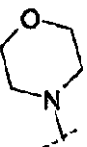
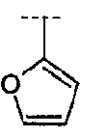
20

30

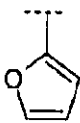
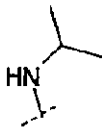
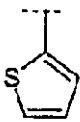
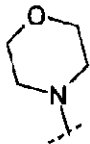
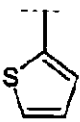
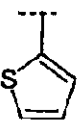
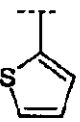
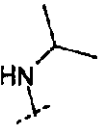
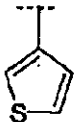
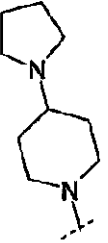
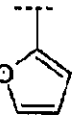
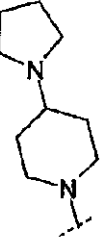
40



【表 5】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1024      |    | 6 |    | C                | 514.4                     |
| 1025      |    | 6 |    | C                | 405.3                     |
| 1026      |    | 6 |    | B                | 419.3                     |
| 1027      |  | 6 |  | C                | 453.2                     |
| 1028      |  | 6 |  | C                | 411.2                     |
| 1029      |  | 6 |  | B                | 447.2                     |
| 1030      |  | 6 |  | C                | 437.3                     |
| 1031      |  | 6 |  | C                | 395.2                     |

【表 6】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1032      |    | 6 |    | B                | 409.3                     |
| 1033      |    | 6 |    | C                | 453.2                     |
| 1034      |    | 6 |    | C                | 520.3                     |
| 1035      |  | 6 |  | C                | 411.2                     |
| 1036      |  | 6 |  | B                | 425.2                     |
| 1037      |  | 6 |  | C                | 520.3                     |
| 1038      |  | 6 |  | C                | 504.3                     |

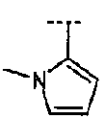
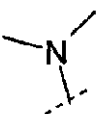
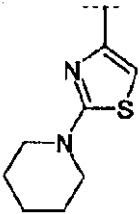
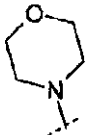
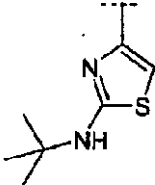
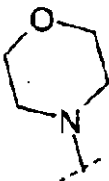
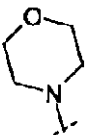
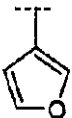
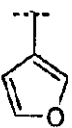
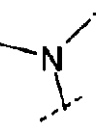
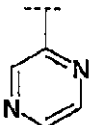
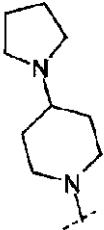
10

20

30

40

【表 7】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1039      |    | 6 |    | B                | 408.2                     |
| 1040      |    | 6 |    | B                | 537.2                     |
| 1041      |    | 6 |    | B                | 525.2                     |
| 1042      |  | 6 |  | B                | 503.2                     |
| 1043      |  | 5 |  | C                | 423.2                     |
| 1044      |  | 5 |  | C                | 381.1                     |
| 1045      |  | 6 |  | C                | 516.3                     |

【0416】

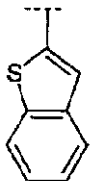
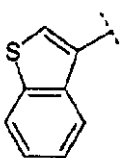
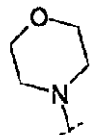
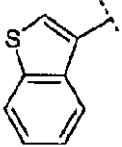
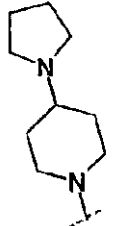
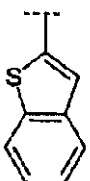
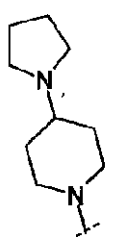
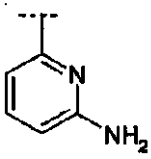
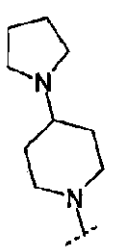
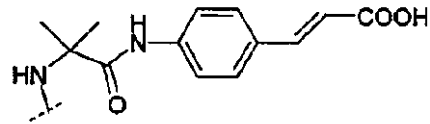
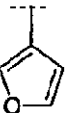
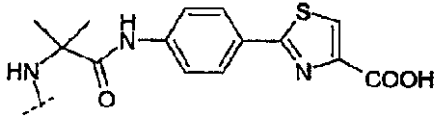
10

20

30

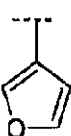
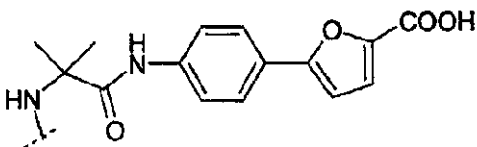
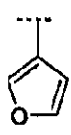
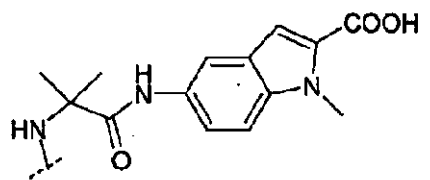
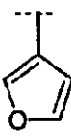
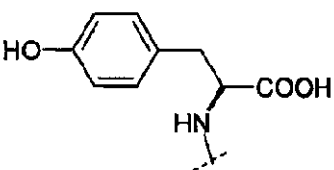
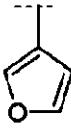
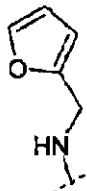
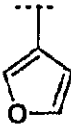
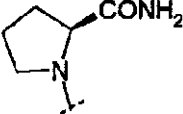
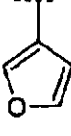
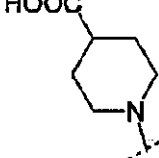
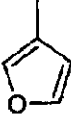
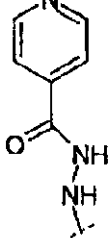
40

【表 8】

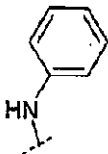
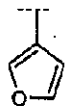
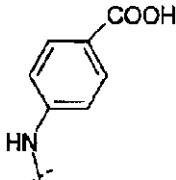
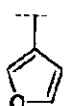
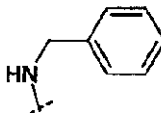
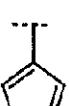
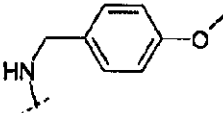
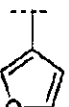
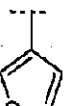
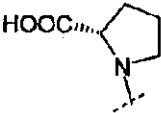
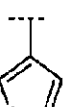
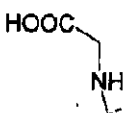
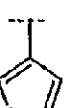
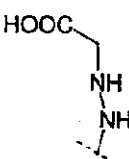
| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1046      |    | 6 |    | A                | 461.2                     |
| 1047      |    | 6 |    | A                | 503.3                     |
| 1048      |    | 6 |   | B                | 570.3                     |
| 1049      |  | 6 |  | B                | 570.3                     |
| 1050      |  | 6 |  | C                | 530.3                     |
| 1051      |  | 6 |  | C                | 598.3                     |
| 1052      |  | 6 |  | C                | 655.3                     |

【0417】

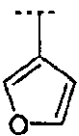
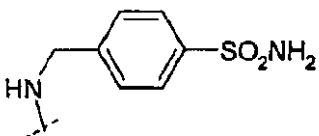
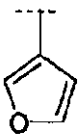
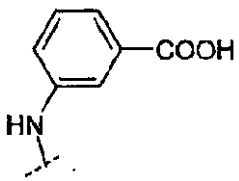
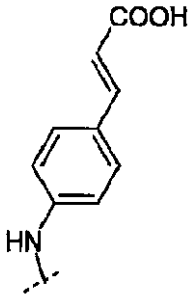
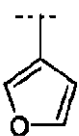
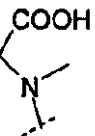
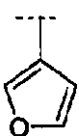
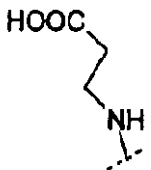
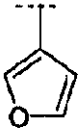
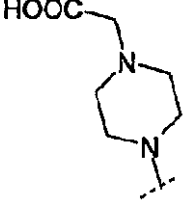
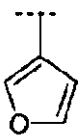
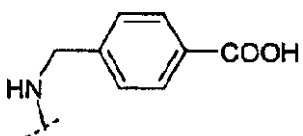
【表 9】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1053      |    | 6 |   | C                | M-H<br>636.3              |
| 1054      |    | 6 |    | C                | 625.3                     |
| 1055      |    | 6 |    | C                | 531.2                     |
| 1056      |  | 6 |  | B                | 447.2                     |
| 1057      |  | 6 |  | C                | 464.2                     |
| 1058      |  | 6 |  | C                | 479.2                     |
| 1059      |  | 6 |  | C                | 487.2                     |

【表 10】

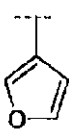
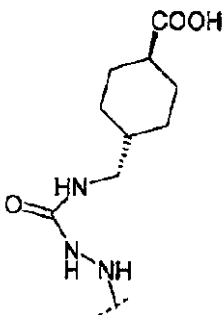
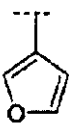
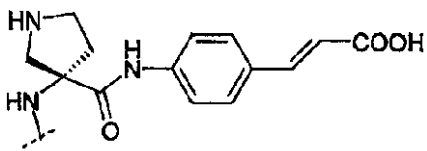
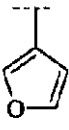
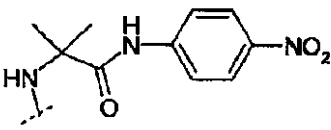
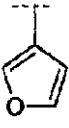
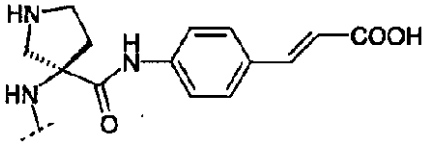
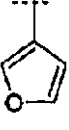
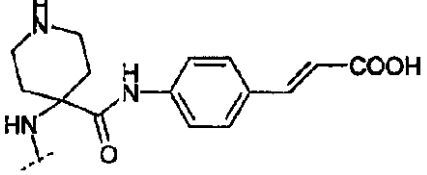
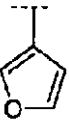
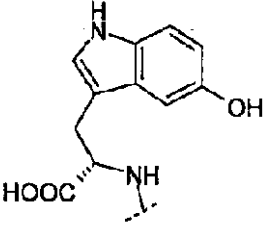
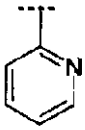
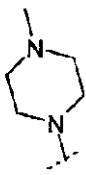
| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1060      |    | 6 |    | B                | 443.2                     |
| 1061      |    | 6 |    | B                | 487.2                     |
| 1062      |    | 6 |    | B                | 381.2                     |
| 1063      |   | 6 |   | B                | 457.2                     |
| 1064      |  | 6 |  | A                | 487.3                     |
| 1065      |  | 6 |  | B                | 367.2                     |
| 1066      |  | 6 |  | C                | 465.2                     |
| 1067      |  | 6 |  | C                | 425.2                     |
| 1068      |  | 6 |  | C                | 440.2                     |

【表 1 1】

| Cpd. # | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|
| 1069   |    | 6 |    | B                | 536.2                  |
| 1070   |    | 6 |    | B                | 487.2                  |
| 1071   |    | 6 |   | B                | 513.2                  |
| 1072   |  | 6 |  | C                | 439.2                  |
| 1073   |  | 6 |  | C                | 439.2                  |
| 1074   |  | 6 |  | C                | 494.3                  |
| 1075   |  | 6 |  | C                | 501.2                  |

【0 4 2 0】

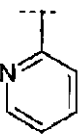
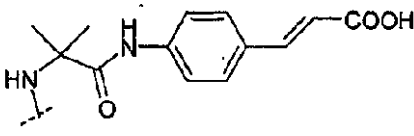
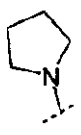
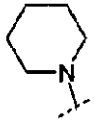
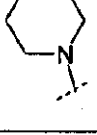
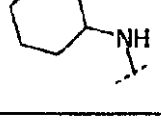
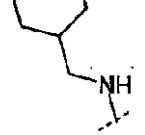
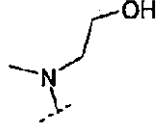
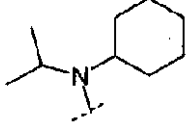
【表 1 2】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1076      |    | 6 |    | C                | 565.3                     |
| 1077      |    | 6 |    | C                | 625.3                     |
| 1078      |   | 6 |   | B                | 573.3                     |
| 1079      |  | 6 |  | C                | 625.3                     |
| 1080      |  | 6 |  | C                | 639.3                     |
| 1081      |  | 6 |  | C                | 570.3                     |
| 1082      |  | 6 |  | C                | 461.4                     |

【0 4 2 1】

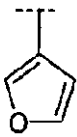
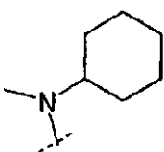
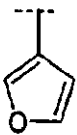
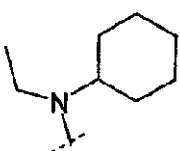
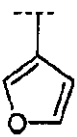
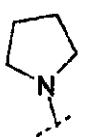
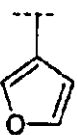
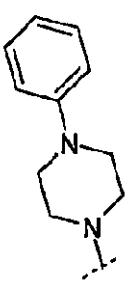
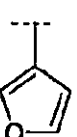
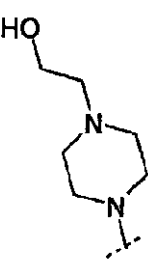
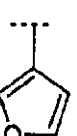
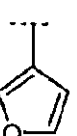


【表 1 3】

| Cpd. # | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|
| 1083   |    | 6 |    | B                | 609.4                  |
| 1084   |    | 6 |    | B                | 432.3                  |
| 1085   |    | 6 |    | B                | 446.3                  |
| 1086   |   | 5 |   | B                | 418.3                  |
| 1087   |  | 5 |  | B                | 432.3                  |
| 1088   |  | 6 |  | B                | 449.3                  |
| 1089   |  | 6 |  | B                | 463.3                  |
| 1090   |  | 6 |  | C                | 425.3                  |
| 1091   |  | 6 |  | B                | 491.4                  |

【 0 4 2 2 】

【表 1 4】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1092      |    | 6 |    | C                | 463.3                     |
| 1093      |    | 6 |    | B                | 477.4                     |
| 1094      |    | 6 |    | C                | 421.3                     |
| 1095      |   | 6 |   | B                | 512.3                     |
| 1096      |  | 6 |  | C                | 480.3                     |
| 1097      |  | 6 |  | C                | 437.3                     |
| 1098      |  | 6 |  | C                | 435.3                     |

【0 4 2 3】

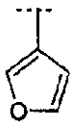
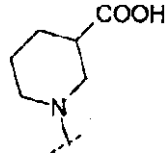
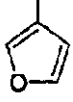
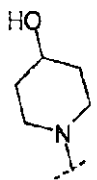
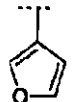
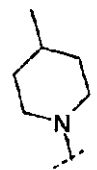
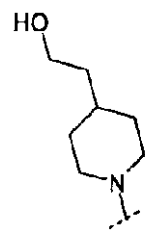
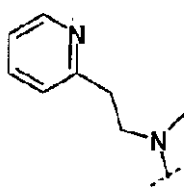
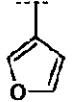
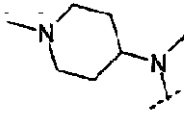
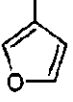
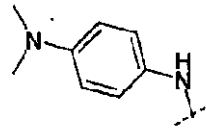
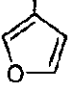
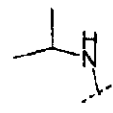
10

20

30

40

【表 1 5】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1099      |    | 6 |    | C                | 479.3                     |
| 1100      |    | 6 |    | C                | 451.3                     |
| 1101      |    | 6 |    | B                | 449.3                     |
| 1102      |  | 6 |   | C                | 479.4                     |
| 1103      |  | 6 |  | C                | 486.3                     |
| 1104      |  | 6 |  | C                | 478.4                     |
| 1105      |  | 6 |  | B                | 486.3                     |
| 1106      |  | 6 |  | B                | 409.3                     |

【 0 4 2 4 】

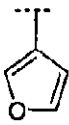
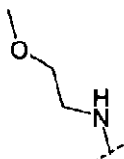
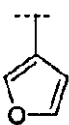
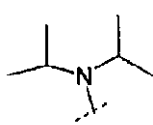
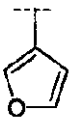
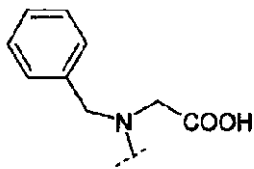
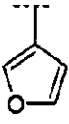
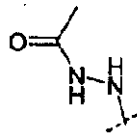
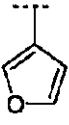
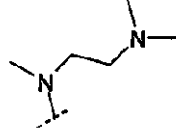
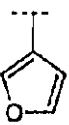
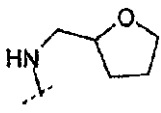
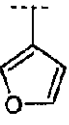
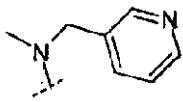
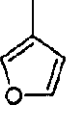
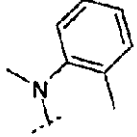
10

20

30

40

【表 16】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1107      |    | 6 |    | B                | 425.3                     |
| 1108      |    | 6 |    | B                | 451.4                     |
| 1109      |    | 6 |    | B                | 515.3                     |
| 1110      |   | 6 |   | C                | 424.3                     |
| 1111      |  | 6 |  | C                | 395.3                     |
| 1112      |  | 6 |  | C                | 452.4                     |
| 1113      |  | 6 |  | B                | 451.3                     |
| 1114      |  | 6 |  | B                | 472.3                     |
| 1115      |  | 6 |  | A                | 471.3                     |

【0425】

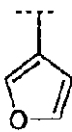
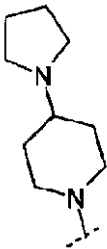
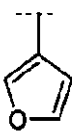
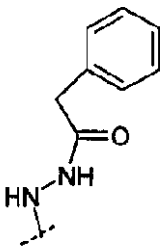
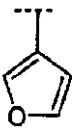
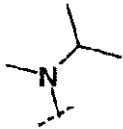
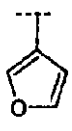
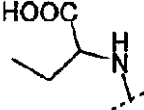
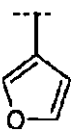
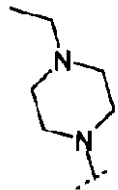
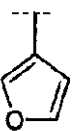
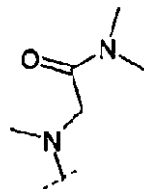
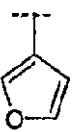
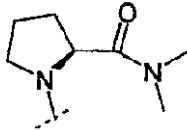
10

20

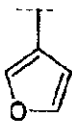
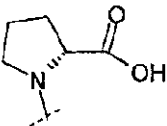
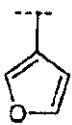
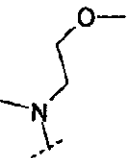
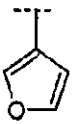
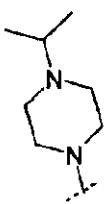
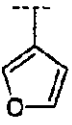
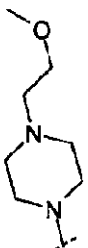
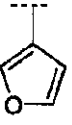
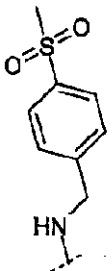
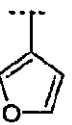
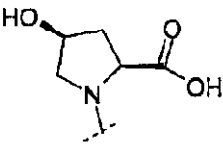
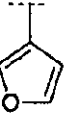
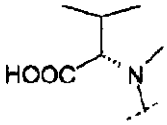
30

40

【表 17】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1116      |    | 6 |    | C                | 504.4                     |
| 1117      |    | 6 |    | B                | 500.3                     |
| 1118      |   | 6 |   | C                | 423.3                     |
| 1119      |  | 6 |  | C                | 453.3                     |
| 1120      |  | 6 |  | C                | 464.4                     |
| 1121      |  | 6 |  | C                | 466.3                     |
| 1122      |  | 6 |  | C                | 492.4                     |

【表 18】

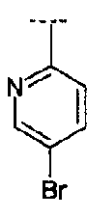
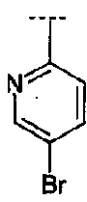
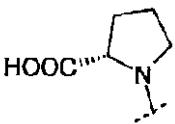
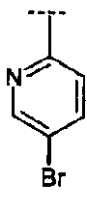
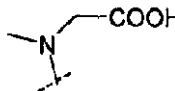
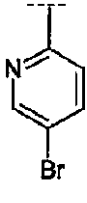
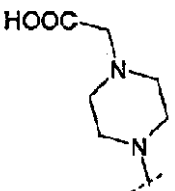
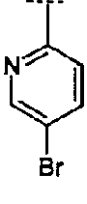
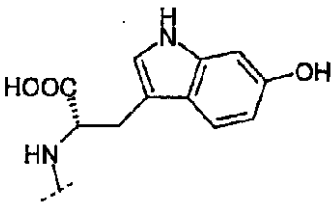
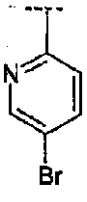
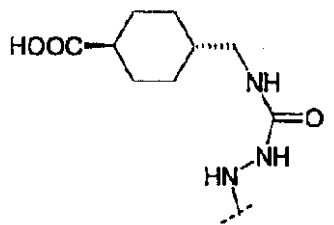
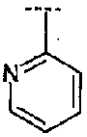
| Cpd. # | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|
| 1123   |    | 6 |    | B                | 465.3                  |
| 1124   |    | 6 |    | B                | 439.3                  |
| 1125   |    | 6 |    | C                | 478.4                  |
| 1126   |   | 6 |   | C                | 494.4                  |
| 1127   |  | 6 |  | C                | 535.3                  |
| 1128   |  | 6 |  | C                | 481.3                  |
| 1129   |  | 6 |  | C                | 481.3                  |

【0427】

10

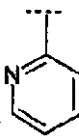
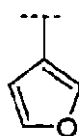
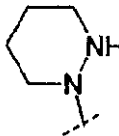
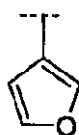
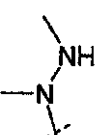
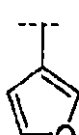
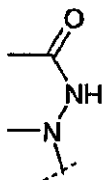
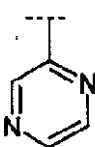
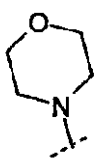
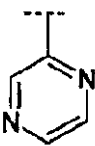
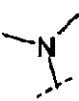
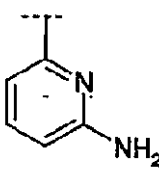
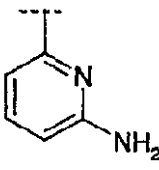
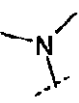
30

【表 20】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1136      |    | 6 |    | B                | 484.3                     |
| 1137      |    | 6 |    | B                | 554.3                     |
| 1138      |   | 6 |    | B                | 528.3                     |
| 1139      |  | 6 |  | C                | 583.3                     |
| 1140      |  | 6 |  | B                | 659.3                     |
| 1141      |  | 6 |  | B                | 654.3                     |
| 1142      |  | 6 |  | B                | 406.3                     |



【表 2 1】

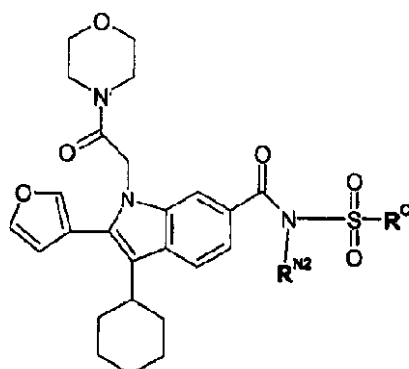
| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1143      |    | 6 |    | A                | 392.2                     |
| 1144      |    | 5 |    |                  |                           |
| 1145      |    | 5 |    |                  |                           |
| 1146      |   | 5 |   |                  |                           |
| 1147      |  | 6 |  |                  |                           |
| 1148      |  | 6 |  |                  |                           |
| 1149      |  |   |  |                  |                           |
| 1150      |  |   |  |                  |                           |

【0430】

表 2

【表 2 2】

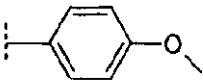
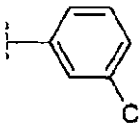
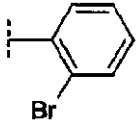
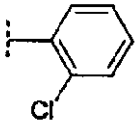
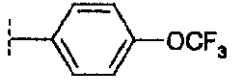
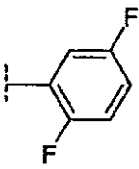
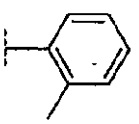
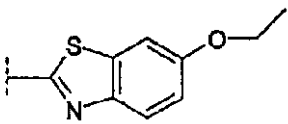
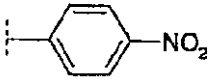
表2



| Cpd. # | R <sup>N2</sup> | R <sup>C</sup> | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|--------|-----------------|----------------|------------------|---------------------------|
| 2001   | H               |                | C                | 576.3                     |
| 2002   | H               |                | C                | 514.3                     |
| 2003   | H               |                | C                | 590.3                     |
| 2004   | H               |                | C                | 616.2                     |
| 2005   | H               |                | C                | 568.2                     |
| 2006   | H               |                | C                | 634.3                     |
| 2007   | H               |                | C                | 626.3                     |
| 2008   | H               |                | C                | 656.2                     |

【0 4 3 1】

【表 2 3】

| Cpd. # | R <sup>N2</sup> | R <sup>C</sup>                                                                      | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|--------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 2009   | H               |    | C                | 606.3                     |
| 2010   | H               |    | C                | 610.2                     |
| 2011   | H               |    | C                | 656.2                     |
| 2012   | H               |    | C                | 610.2                     |
| 2013   | H               |   | C                | 660.3                     |
| 2014   | H               |  | C                | 612.3                     |
| 2015   | H               |  | C                | 594.3                     |
| 2016   | H               |  | C                | 590.3                     |
| 2017   | H               |  | C                | 677.3                     |
| 2018   | H               |  | C                | 621.3                     |

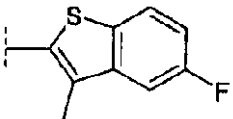
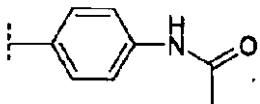
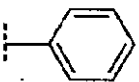
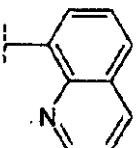
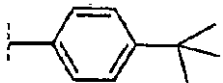
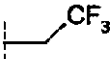
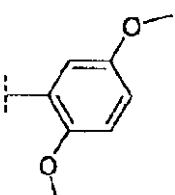
10

20

30

40

【表 2 4】

| Cpd. # | R <sup>N2</sup> | R <sup>C</sup>                                                                      | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|--------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 2019   | H               |    | C                | 610.2                     |
| 2020   | H               |    | C                | 664.3                     |
| 2021   | H               |    | C                | 655.3                     |
| 2022   | H               |    | C                | 590.3                     |
| 2023   | CH <sub>3</sub> |   | A                | 590.3                     |
| 2024   | H               |  | C                | 627.3                     |
| 2025   | H               |  | C                | 632.3                     |
| 2026   | H               |  | C                | 540.2                     |
| 2027   | H               |  | C                | 582.2                     |
| 2028   | H               |  | C                | 636.3                     |

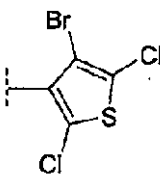
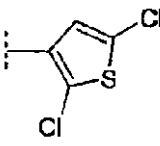
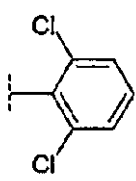
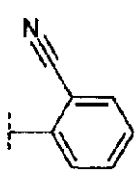
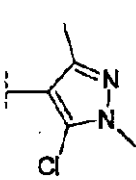
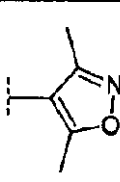
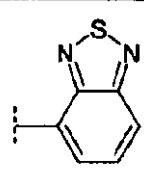
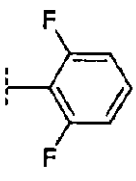
10

20

30

40

【表 2 5】

| Cpd. # | R <sup>N2</sup> | R <sup>C</sup>                                                                      | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|--------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 2029   | H               |    | C                | 728.0                     |
| 2030   | H               |    | C                | 650.1                     |
| 2031   | H               |    | C                | 644.2                     |
| 2032   | H               |   | B                | 601.2                     |
| 2033   | H               |  | C                | 628.2                     |
| 2034   | H               |  | C                | 595.3                     |
| 2035   | H               |  | C                | 634.2                     |
| 2036   | H               |  | C                | 612.2                     |

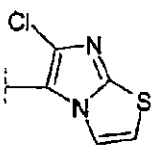
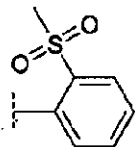
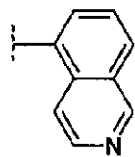
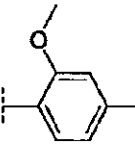
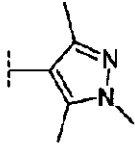
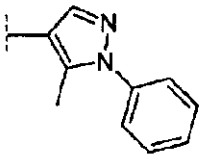
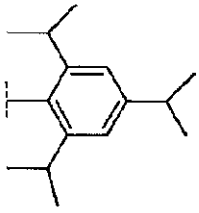
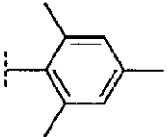
10

20

30

40

【表 2 6】

| Cpd. # | R <sup>N2</sup> | R <sup>C</sup>                                                                      | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|--------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 2037   | H               |    | C                | 656.2                     |
| 2038   | H               |    | C                | 654.3                     |
| 2039   | H               |    | C                | 627.3                     |
| 2040   | H               |   | C                | 620.3                     |
| 2041   | H               |  | C                | 608.3                     |
| 2042   | H               |  | C                | 656.3                     |
| 2043   | H               |  | B                | 702.4                     |
| 2044   | H               |  | C                | 618.3                     |

10

20

30

40

【表 2 7】

| Cpd. # | R <sup>N2</sup> | R <sup>C</sup>  | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|--------|-----------------|-----------------|------------------|---------------------------|
| 2045   | H               | $\text{—CCl}_3$ | C                | 616.1                     |

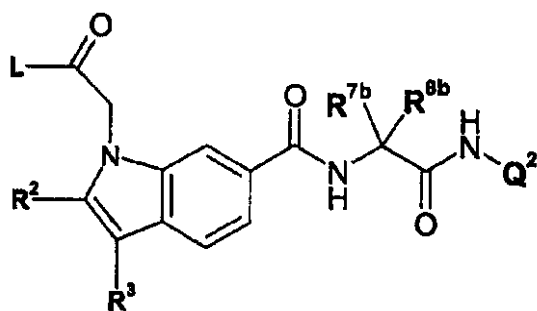
10

【 0 4 3 6 】

表 3

【表 2 8】

表3

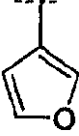
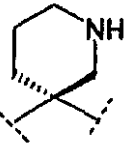
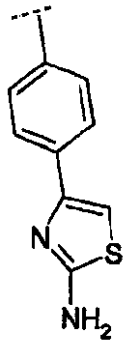
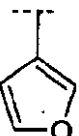
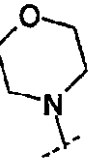
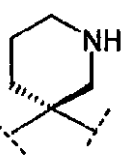
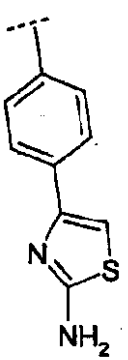


20

式中、R<sup>3</sup>はC<sub>n</sub>-シクロアルキルであり、かつ指数nは以下の表で与えられる。

【 0 4 3 7 】

【表 2 9】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                    | n | L                                                                                 | R <sup>7a</sup><br>R <sup>8b</sup>                                                | Q <sup>2</sup>                                                                      | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 3001      |  | 5 |  |  |   | C                | 722.3                     |
| 3002      |  | 6 |  |  |  | C                | 736.4                     |

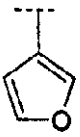
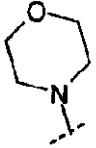
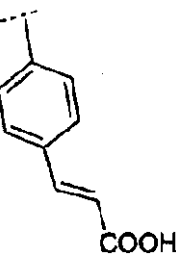
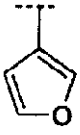
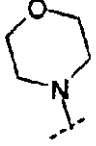
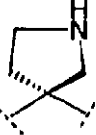
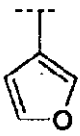
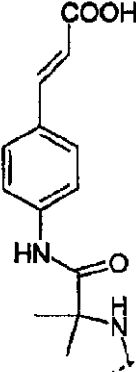
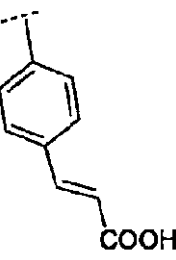
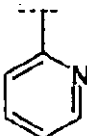
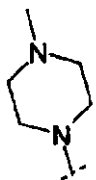
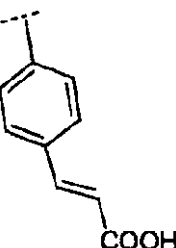
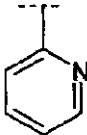
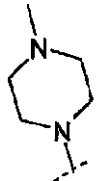
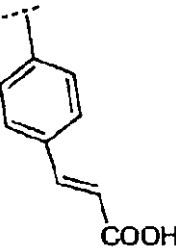
【 0 4 3 8 】

10

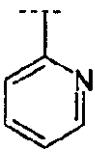
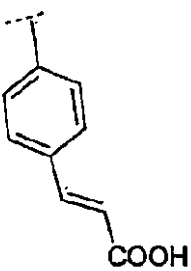
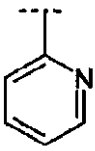
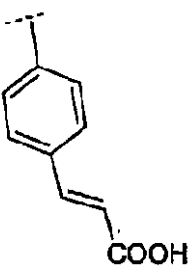
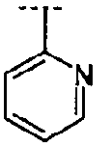
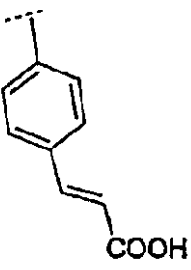
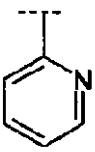
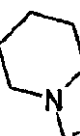
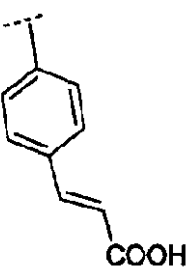
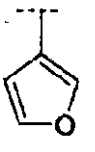
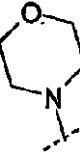
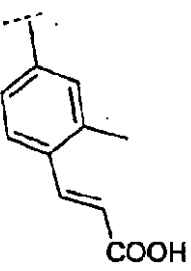
20



【表 3 0】

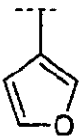
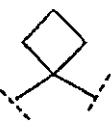
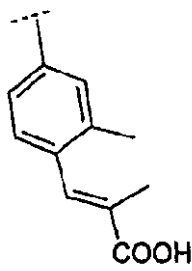
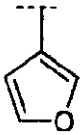
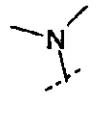
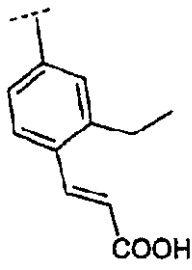
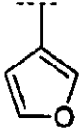
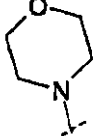
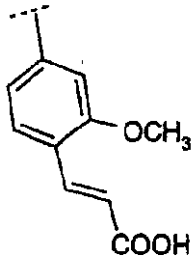
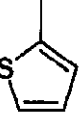
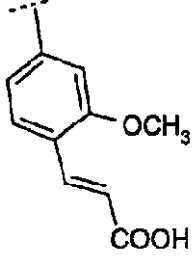
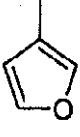
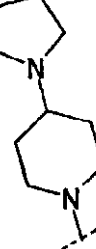
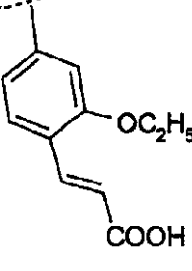
| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | R <sup>7b</sup><br>R <sup>8b</sup>                                                  | Q <sup>2</sup>                                                                       | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 3003      |    | 6 |    |    |    | C                | 677.4                     |
| 3004      |    | 6 |    |    |     | C                | 548.3                     |
| 3005      |   | 6 |   |    |   | C                | 828.4                     |
| 3006      |  | 6 |  |  |  | C                | 691.5                     |
| 3007      |  | 6 |  |  |  | C                | 703.5                     |

【表 3 1】

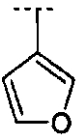
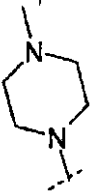
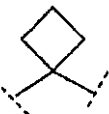
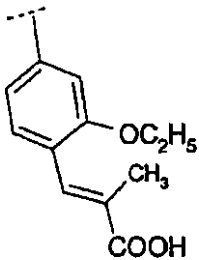
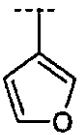
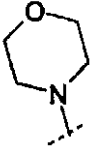
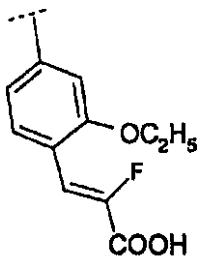
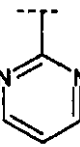
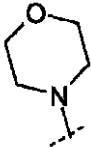
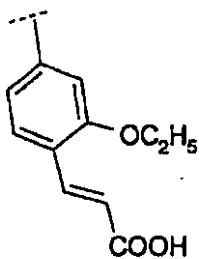
| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | R <sup>7b</sup><br>R <sup>8b</sup>                                                  | Q <sup>2</sup>                                                                       | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 3008      |    | 6 |    |    |    | C                | 674.4                     |
| 3009      |    | 6 |    |    |    | C                | 688.5                     |
| 3010      |  | 5 |  |  |  | C                | 660.4                     |
| 3011      |  | 5 |  |  |  | C                | 674.4                     |
| 3012      |  | 6 |  |  |  |                  |                           |

【0 4 4 0】

【表 3 2】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | R <sup>7a</sup><br>R <sup>8b</sup>                                                  | Q <sup>2</sup>                                                                       | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 3013      |    | 6 |    |    |    |                  |                           |
| 3014      |    | 6 |    |    |    |                  |                           |
| 3015      |  | 6 |  |  |  |                  |                           |
| 3016      |  | 6 |  |  |  |                  |                           |
| 3017      |  | 6 |  |  |  |                  |                           |

【表 3 3】

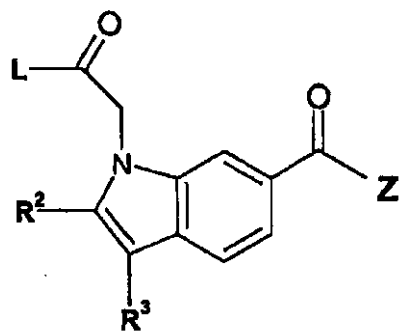
| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | R <sup>7b</sup><br>R <sup>8b</sup>                                                  | Q <sup>2</sup>                                                                       | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 3018      |    | 6 |    |    |    |                  |                           |
| 3019      |    | 6 |    |    |    |                  |                           |
| 3020      |  | 6 |  |  |  |                  |                           |

【 0 4 4 2 】

表 4

【表 3 4】

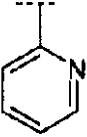
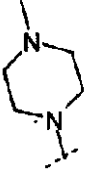
表4



式中、R<sup>3</sup>はC<sub>n</sub>-シクロアルキルであり、かつ指数nは以下の表で特定される。

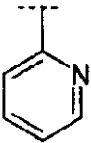
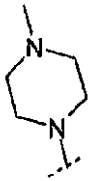
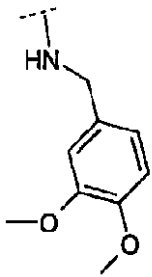
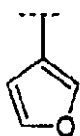
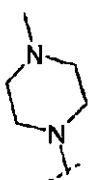
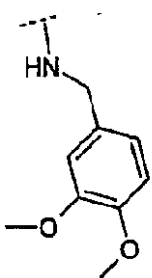
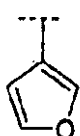
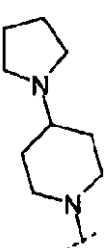
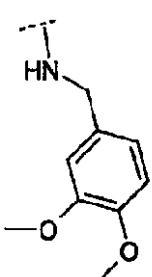
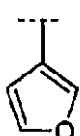
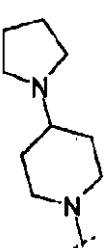
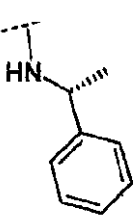
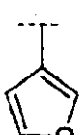
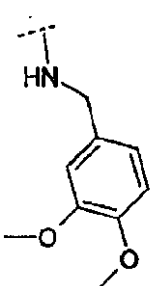
【 0 4 4 3 】

【表 3 5】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                    | n | L                                                                                 | Z                                                                                 | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4001      |  | 6 |  |  | A                | 460.4                     |

【 0 4 4 4 】

【表 3 6】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4002      |    | 6 |    |    | B                | 610.5                     |
| 4003      |    | 6 |    |    | C                | 599.4                     |
| 4004      |  | 6 |  |  | C                | 653.5                     |
| 4005      |  | 6 |  |  | C                | 607.5                     |
| 4006      |  | 6 |  |  | C                | 586.5                     |

【 0 4 4 5 】

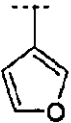
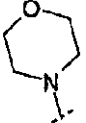
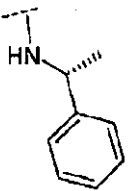
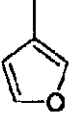
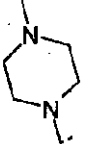
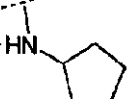
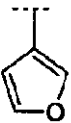
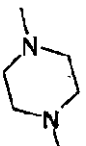
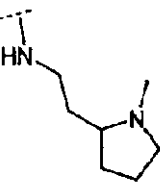
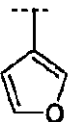
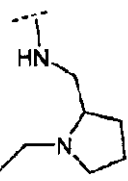
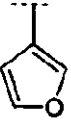
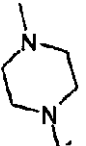
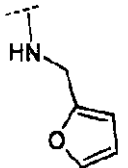
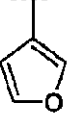
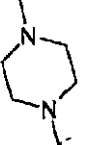
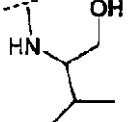
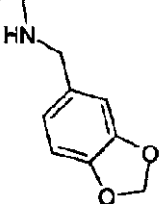
10

20

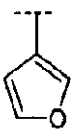
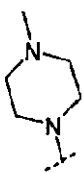
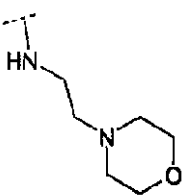
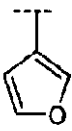
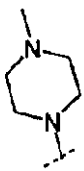
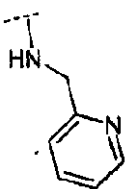
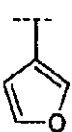
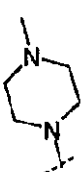
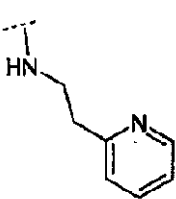
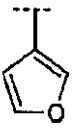
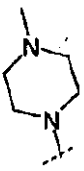
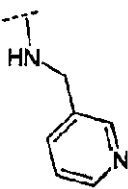
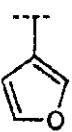
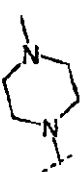
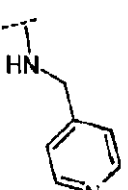
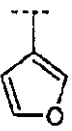
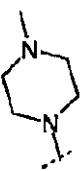
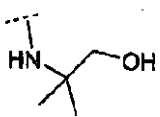
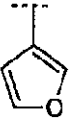
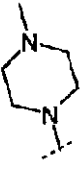
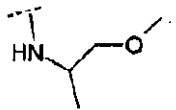
30

40

【表 3 7】

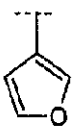
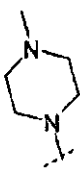
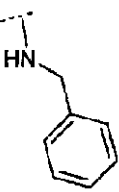
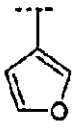
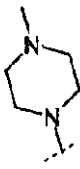
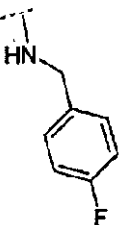
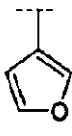
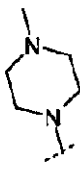
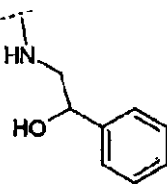
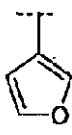
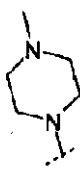
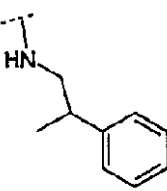
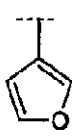
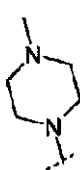
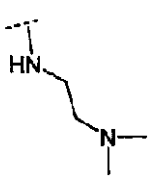
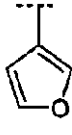
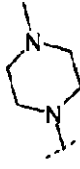
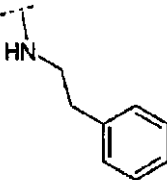
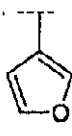
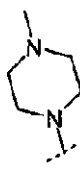
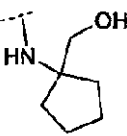
| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4007      |    | 6 |    |    | B                | 540.5                     |
| 4008      |    | 6 |    |    | B                | 517.4                     |
| 4009      |    | 6 |    |    | B                | 560.4                     |
| 4010      |  | 6 |  |  | B                | 560.4                     |
| 4011      |  | 6 |  |  | B                | 529.3                     |
| 4012      |  | 6 |  |  | B                | 535.4                     |
| 4013      |  | 6 |  |  | B                | 583.4                     |

【表 3 8】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4014      |    | 6 |    |    | B                | 562.4                     |
| 4015      |    | 6 |    |    | B                | 540.4                     |
| 4016      |    | 6 |    |   | B                | 554.4                     |
| 4017      |  | 6 |  |  | B                | 540.4                     |
| 4018      |  | 6 |  |  | B                | 540.4                     |
| 4019      |  | 6 |  |  | B                | 521.4                     |
| 4020      |  | 6 |  |  | B                | 521.4                     |



【表 3 9】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4021      |    | 6 |    |    | B                | 539.4                     |
| 4022      |    | 6 |    |    | B                | 557.3                     |
| 4023      |    | 6 |   |   | B                | 569.4                     |
| 4024      |  | 6 |  |  | A                | 567.4                     |
| 4025      |  | 6 |  |  | B                | 520.4                     |
| 4026      |  | 6 |  |  | A                | 553.4                     |
| 4027      |  | 6 |  |  | B                | 547.4                     |

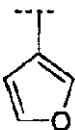
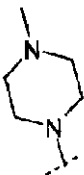
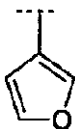
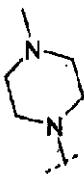
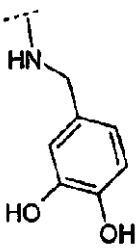
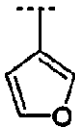
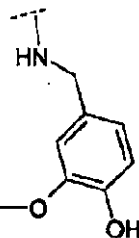
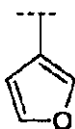
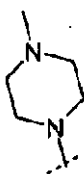
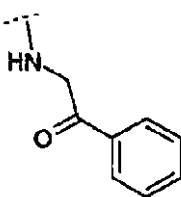
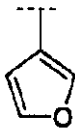
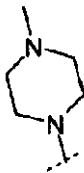
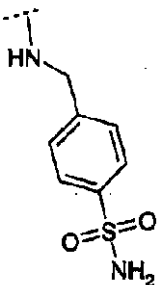
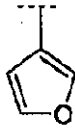
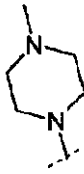
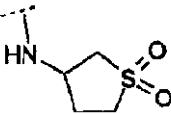
10

20

30

40

【表 4 0】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4028      |    | 6 |    |    | B                | 463.3                     |
| 4029      |    | 6 |    |    | C                | 571.4                     |
| 4030      |   | 6 |   |   | C                | 585.4                     |
| 4031      |  | 6 |  |  | B                | 567.4                     |
| 4032      |  | 6 |  |  | C                | 618.3                     |
| 4033      |  | 6 |  |  | A                | 567.3                     |

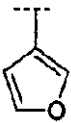
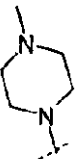
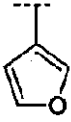
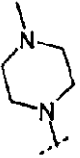
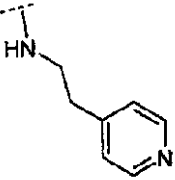
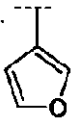
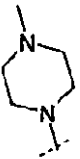
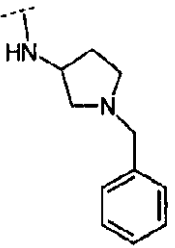
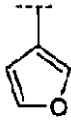
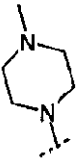
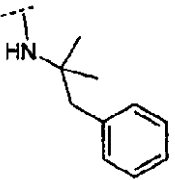
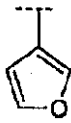
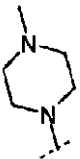
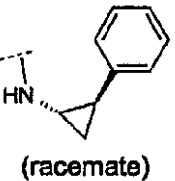
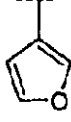
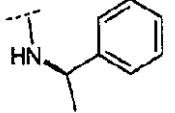
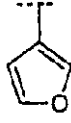
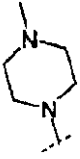
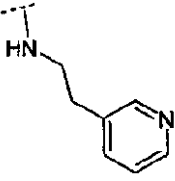
10

20

30

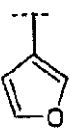
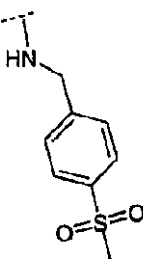
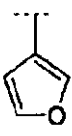
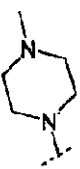
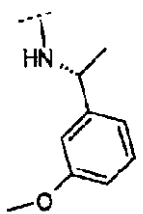
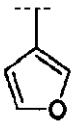
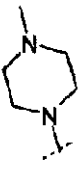
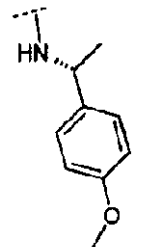
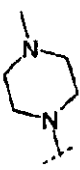
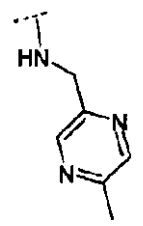
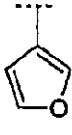
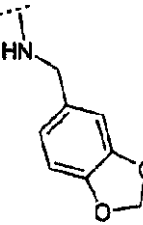
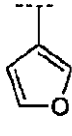
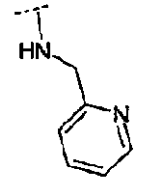
40

【表 4 1】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                                 | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4034      |    | 6 |    |                  | B                | 503.3                     |
| 4035      |    | 6 |    |                  | B                | 554.4                     |
| 4036      |    | 6 |    |                 | B                | 608.4                     |
| 4037      |  | 6 |  |                | A                | 581.4                     |
| 4038      |  | 6 |  | <br>(racemate) | B                | 565.4                     |
| 4039      |  | 6 |  |                | B                | 553.4                     |
| 4040      |  | 6 |  |                | B                | 554.4                     |

【0450】

【表 4 2】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4041      |    | 6 |    |    | C                | 617.4                     |
| 4042      |    | 6 |    |    | C                | 583.4                     |
| 4043      |   | 6 |   |   | C                | 583.4                     |
| 4044      |  | 6 |  |  | B                | 555.4                     |
| 4045      |  | 6 |  |  | B                | 570.3                     |
| 4046      |  | 6 |  |  | B                | 527.3                     |

【0451】

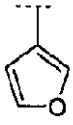
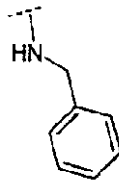
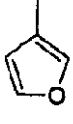
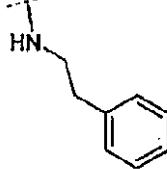
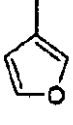
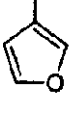
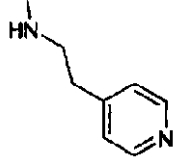
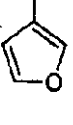
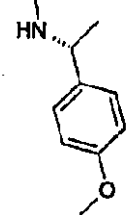
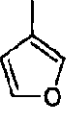
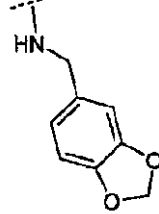
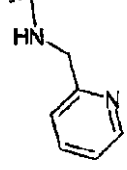
10

20

30

40

【表 4 3】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4047      |    | 6 |    |    | B                | 526.3                     |
| 4048      |    | 6 |    |    | A                | 540.3                     |
| 4049      |    | 6 |    |    | B                | 450.3                     |
| 4050      |   | 6 |   |   | B                | 541.3                     |
| 4051      |  | 6 |  |  | B                | 570.4                     |
| 4052      |  | 6 |  |  | B                | 528.3                     |
| 4053      |  | 6 |  |  | B                | 485.3                     |

【 0 4 5 2 】

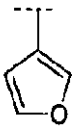
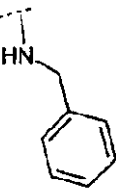
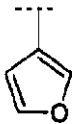
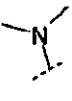
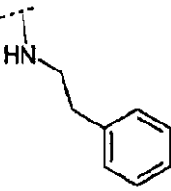
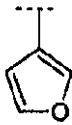
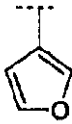
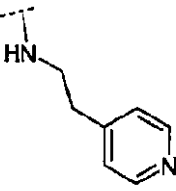
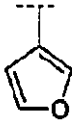
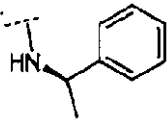
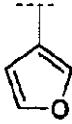
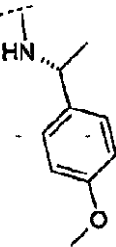
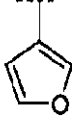
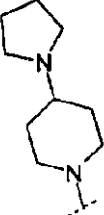
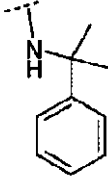
10

20

30

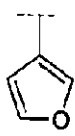
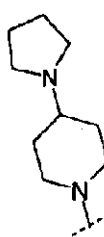
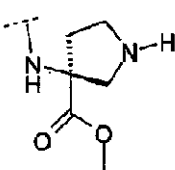
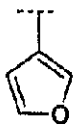
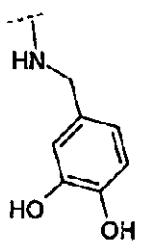
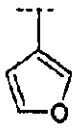
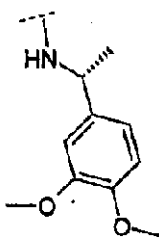
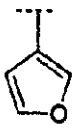
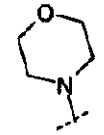
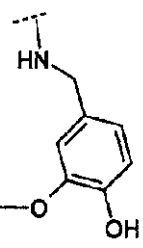
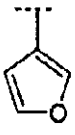
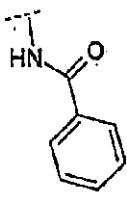
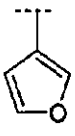
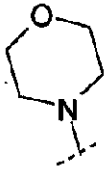
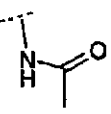
40

【表 4 4】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4054      |    | 6 |    |    | B                | 484.3                     |
| 4055      |    | 6 |    |    | B                | 498.3                     |
| 4056      |    | 6 |    |    | B                | 408.2                     |
| 4057      |   | 6 |   |   | B                | 499.3                     |
| 4058      |  | 6 |  |  | C                | 498.3                     |
| 4059      |  | 6 |  |  | C                | 528.3                     |
| 4060      |  | 6 |  |  | B                | 621.4                     |

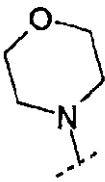
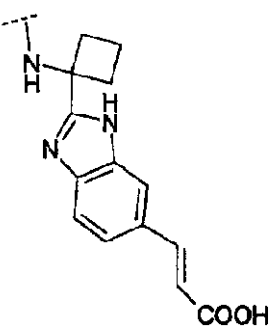
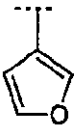
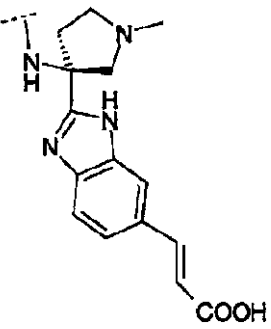
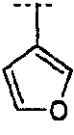
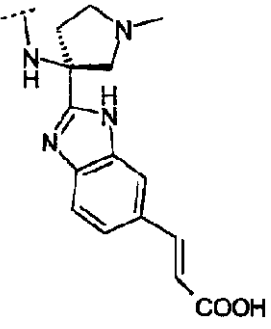
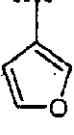
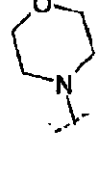
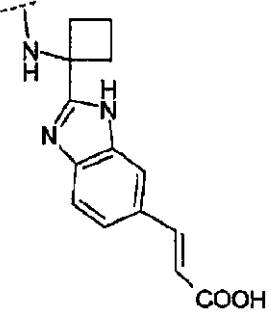
【 0 4 5 3 】

【表 4 5】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4061      |    | 6 |    |    | B                | 563.3                     |
| 4062      |    | 6 |    |    | C                | 558.3                     |
| 4063      |   | 6 |   |   | B                | 600.3                     |
| 4064      |  | 6 |  |  | B                | 572.3                     |
| 4065      |  | 6 |  |  | A                | 540.2                     |
| 4066      |  | 6 |  |  | B                | 478.3                     |

【 0 4 5 4 】

【表 4 6】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4067      |    | 6 |    |    | C                | 676.3                     |
| 4068      |    | 5 |    |   | C                | 691.4                     |
| 4069      |  | 6 |  |  | C                | 705.4                     |
| 4070      |  | 5 |  |  | C                | 662.3                     |

【0 4 5 5】

10

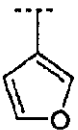
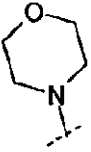
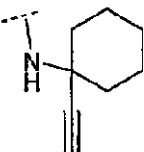
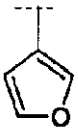
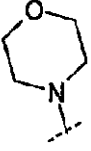
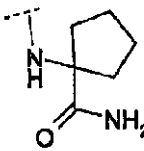
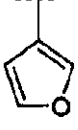
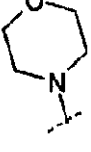
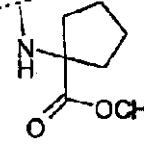
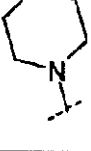
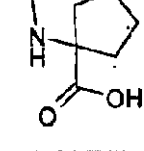
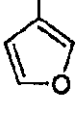
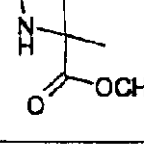
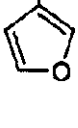
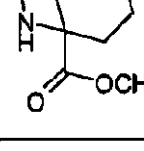
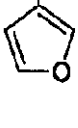
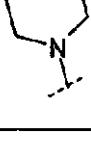
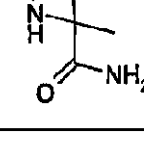
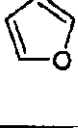
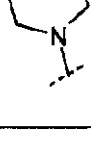
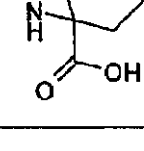
20

30

40

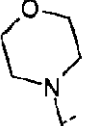
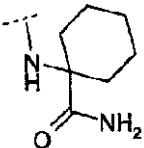
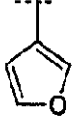
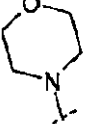
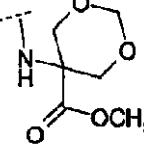
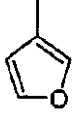
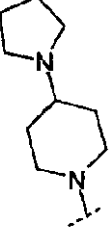
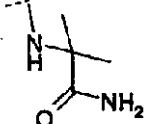
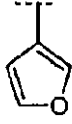
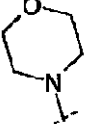
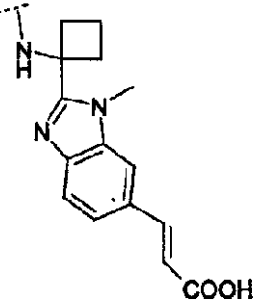
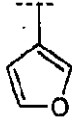
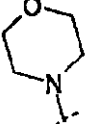
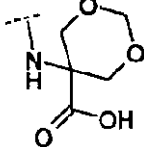
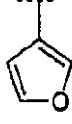
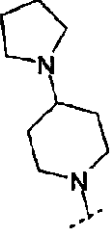
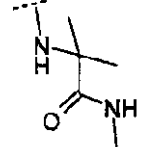


【表 4 7】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4071      |    | 6 |    |    | B                | 542.2                     |
| 4072      |    | 6 |    |    | C                | 547.3                     |
| 4073      |    | 6 |    |    | B                | 562.2                     |
| 4074      |   | 6 |   |   | B                | 548.2                     |
| 4075      |  | 6 |  |  | B                | 536.3                     |
| 4076      |  | 6 |  |  | B                | 576.3                     |
| 4077      |  | 6 |  |  | C                | 521.3                     |
| 4078      |  | 6 |  |  | B                | 562.3                     |

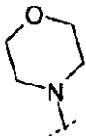
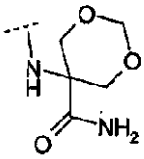
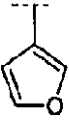
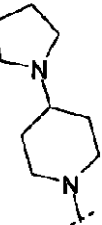
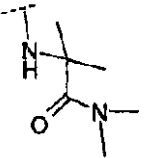
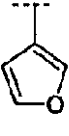
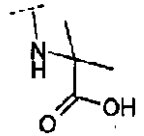
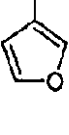
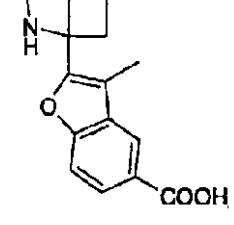
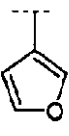
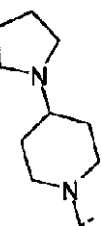
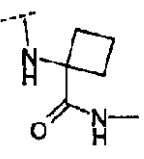
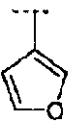
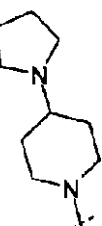
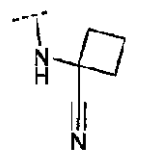
【 0 4 5 6 】

【表 4 8】

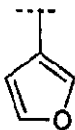
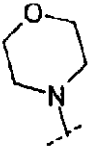
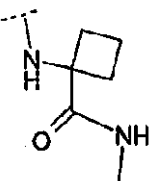
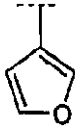
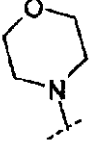
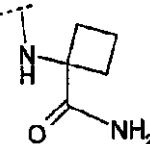
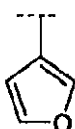
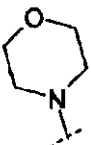
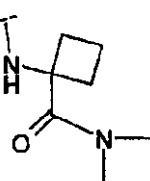
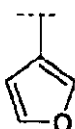
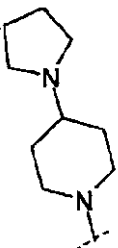
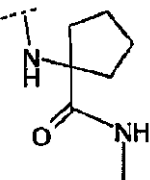
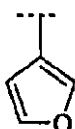
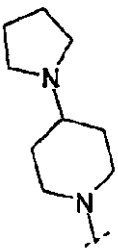
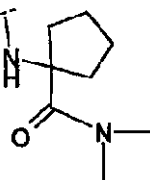
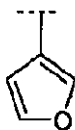
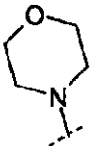
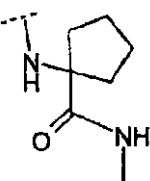
| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4079      |    | 6 |    |    | B                | 561.3                     |
| 4080      |    | 6 |    |    | B                | 580.1                     |
| 4081      |    | 6 |    |    | C                | 588.4                     |
| 4082      |  | 6 |  |  | C                | 690.3                     |
| 4083      |  | 6 |  |  | C                | 566.3                     |
| 4084      |  | 6 |  |  | C                | 602.5                     |

【 0 4 5 7 】

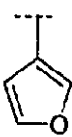
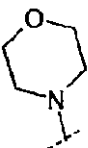
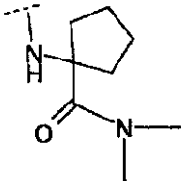
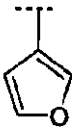
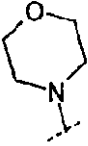
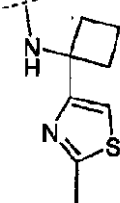
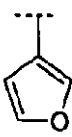
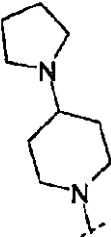
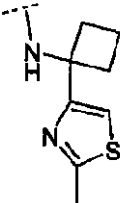
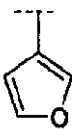
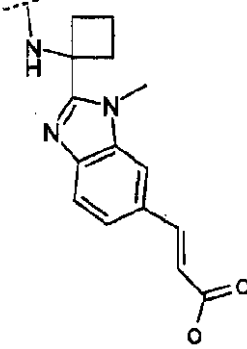
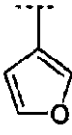
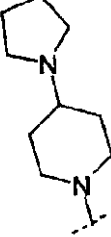
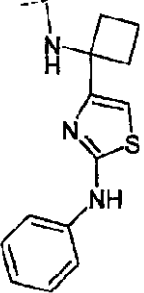
【表 4 9】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4085      |    | 6 |    |    | C                | 565.1                     |
| 4086      |    | 6 |    |    | C                | 616.5                     |
| 4087      |    | 6 |    |    | C                | 522.2                     |
| 4088      |  | 6 |  |  | C                | 664.3                     |
| 4089      |  | 6 |  |  | C                | 614.3                     |
| 4090      |  | 6 |  |  | C                | 582.3                     |

【表 50】

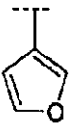
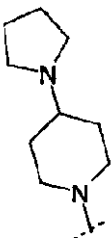
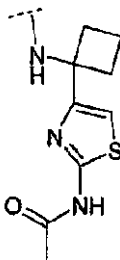
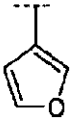
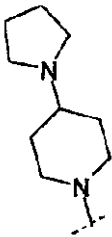
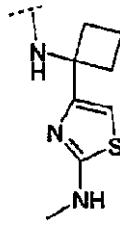
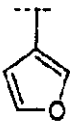
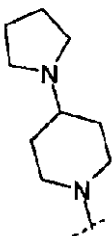
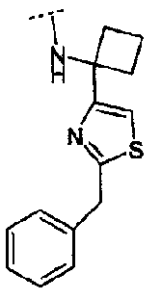
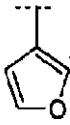
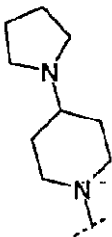
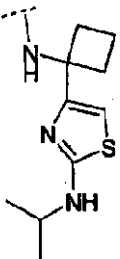
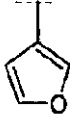
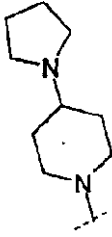
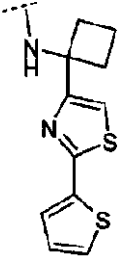
| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4091      |    | 6 |    |    | B                | 547.3                     |
| 4092      |    | 6 |    |    | C                | 533.3                     |
| 4093      |    | 6 |    |    | C                | 561.3                     |
| 4094      |  | 6 |  |  | C                | 628.5                     |
| 4095      |  | 6 |  |  | C                | 642.5                     |
| 4096      |  | 6 |  |  | C                | 561.2                     |

【表 5 1】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup>   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|
| 4097      |    | 6 |    |    | C                | 573.4<br>(M-H) <sup>-</sup> |
| 4098      |    | 6 |    |    | B                | 587.3                       |
| 4099      |    | 6 |   |   | C                | 654.3                       |
| 4100      |  | 6 |  |  | C                | 620.4                       |
| 4101      |  | 6 |  |  | B                | 731.4                       |

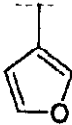
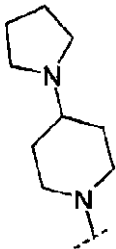
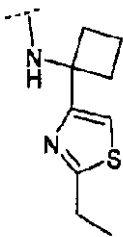
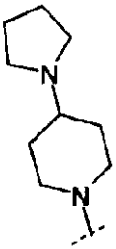
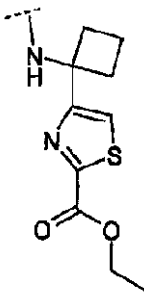
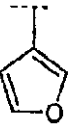
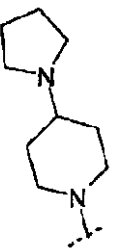
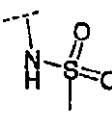
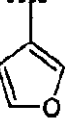
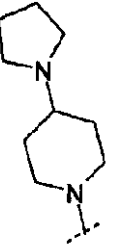
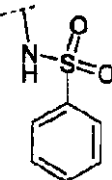
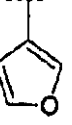
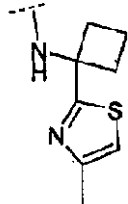
【0 4 6 0】

【表 5 2】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4102      |    | 6 |    |    | C                | 697.4                     |
| 4103      |    | 6 |    |    | C                | 669.4                     |
| 4104      |   | 6 |   |   | A                | 730.4                     |
| 4105      |  | 6 |  |  | B                | 697.4                     |
| 4106      |  | 6 |  |  | B                | 722.4                     |

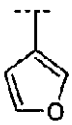
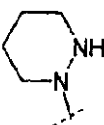
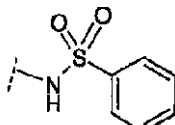
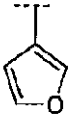
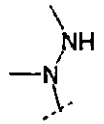
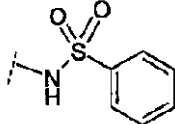
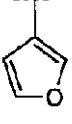
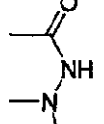
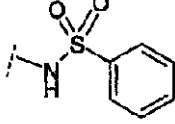
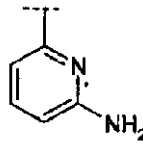
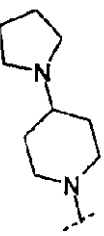
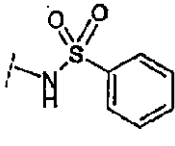
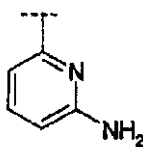
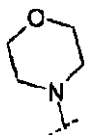
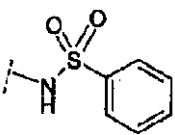
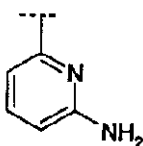
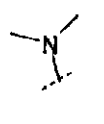
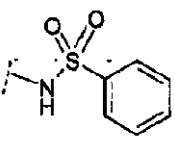
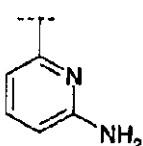
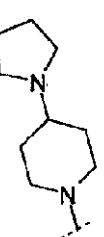
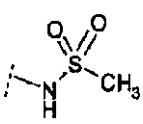
【0 4 6 1】

【表 5 3】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4107      |    | 6 |    |    | C                | 668.4                     |
| 4108      |    | 6 |    |    | B                | 712.4                     |
| 4109      |  | 6 |  |  | C                | 581.2                     |
| 4110      |  | 6 |  |  | C                | 643.3                     |
| 4111      |  | 6 |  |  | B                | 587.3                     |

【0 4 6 2】

【表 5 4】

| Cpd. # | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|
| 4112   |    | 6 |    |    |                  |                        |
| 4113   |    | 6 |    |    |                  |                        |
| 4114   |    | 6 |    |    |                  |                        |
| 4115   |   | 6 |   |   |                  |                        |
| 4116   |  | 6 |  |  |                  |                        |
| 4117   |  | 6 |  |  |                  |                        |
| 4118   |  | 6 |  |  |                  |                        |

10

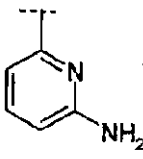
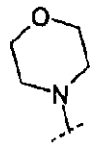
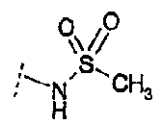
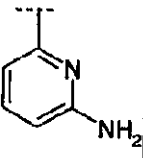
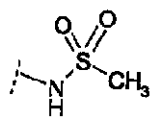
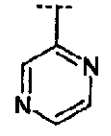
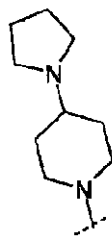
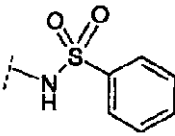
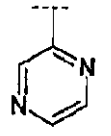
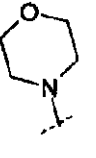
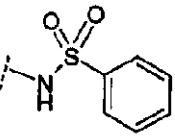
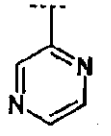
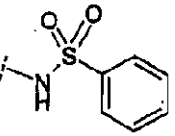
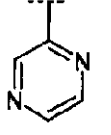
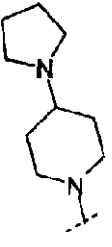
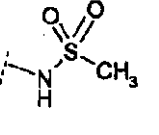
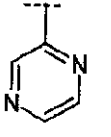
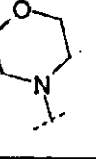
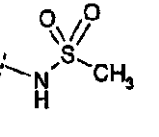
20

30

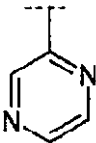
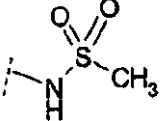
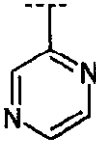
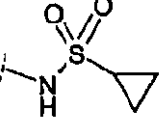
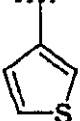
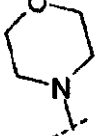
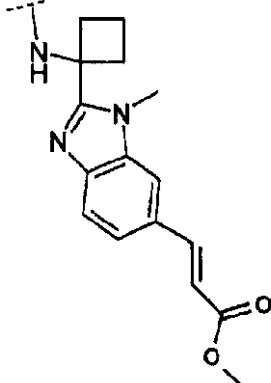
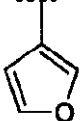
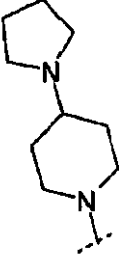
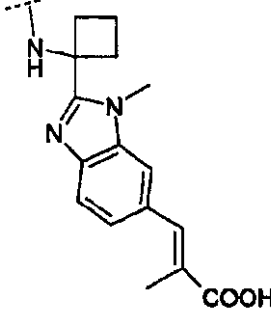
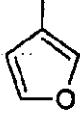
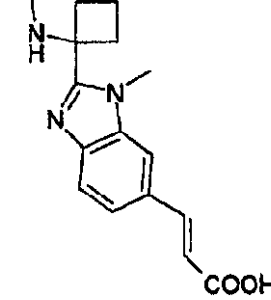
40



【表 5 5】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4119      |    | 6 |    |    |                  |                           |
| 4120      |    | 6 |    |    |                  |                           |
| 4121      |    | 6 |   |    |                  |                           |
| 4122      |  | 6 |  |  |                  |                           |
| 4123      |  | 6 |  |  |                  |                           |
| 4124      |  | 6 |  |  |                  |                           |
| 4125      |  | 6 |  |  |                  |                           |

【表 5 6】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                    | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4126      |    | 6 |    |     |                  |                           |
| 4127      |    | 6 |    |     |                  |                           |
| 4128      |    | 6 |    |   |                  |                           |
| 4129      |  | 6 |  |  |                  |                           |
| 4130      |  | 6 |  |  |                  |                           |

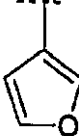
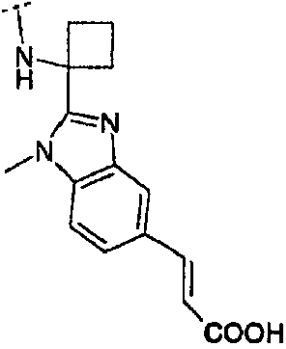
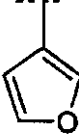
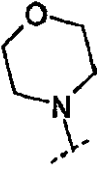
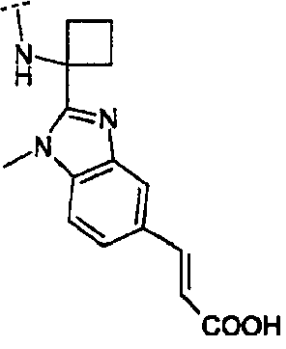
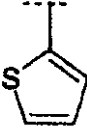
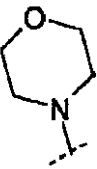
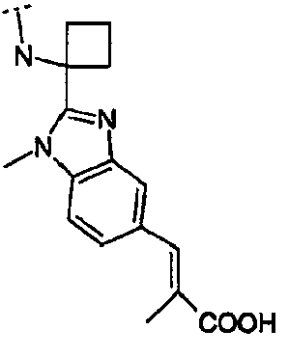
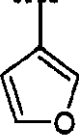
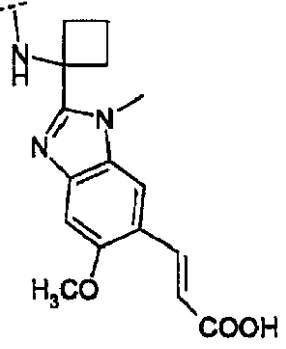
10

20

30

40

【表 5 7】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                    | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4131      |    | 6 |    |    |                  |                           |
| 4132      |    | 6 |    |   |                  |                           |
| 4133      |  | 6 |  |  |                  |                           |
| 4134      |  | 6 |  |  |                  |                           |

【 0 4 6 6 】

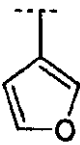
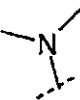
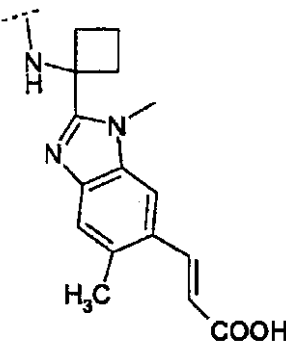
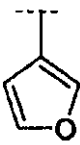
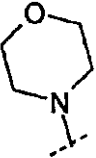
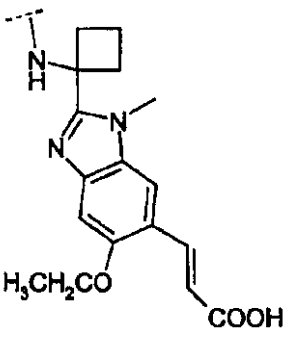
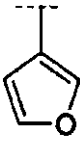
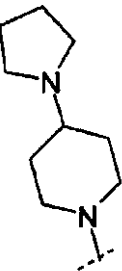
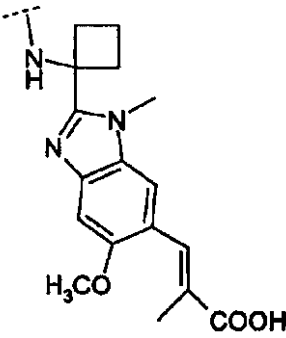
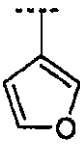
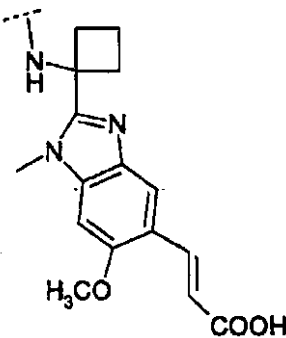
10

20

30

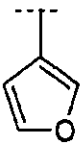
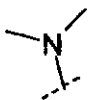
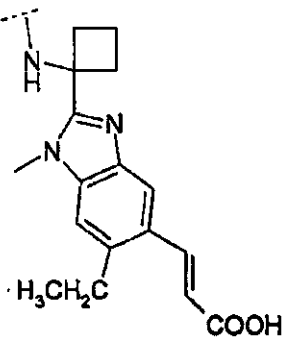
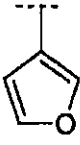
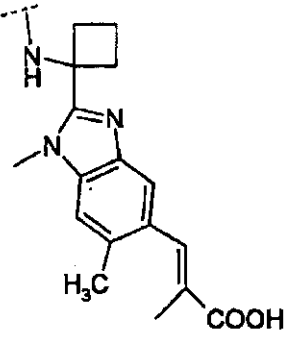
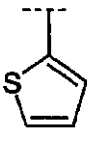
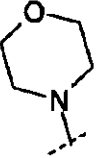
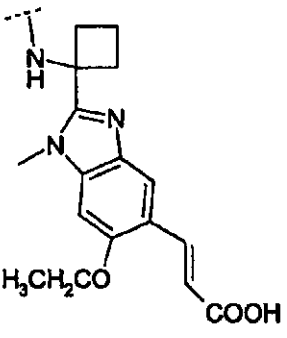
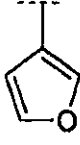
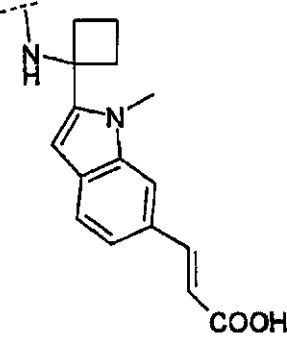
40

【表 5 8】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                    | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4135      |    | 6 |    |    |                  |                           |
| 4136      |    | 6 |    |   |                  |                           |
| 4137      |  | 6 |  |  |                  |                           |
| 4138      |  | 6 |  |  |                  |                           |

【 0 4 6 7 】

【表 5 9】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                    | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4139      |    | 6 |    |    |                  |                           |
| 4140      |    | 6 |    |   |                  |                           |
| 4141      |  | 6 |  |  |                  |                           |
| 4142      |  | 6 |  |  |                  |                           |

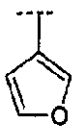
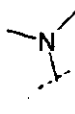
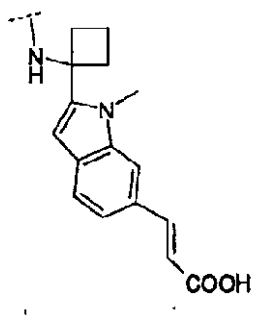
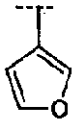
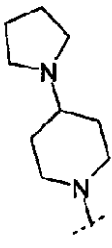
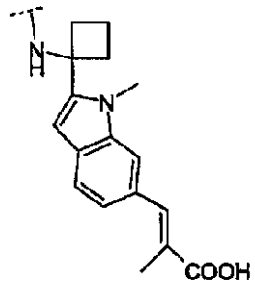
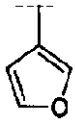
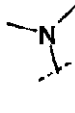
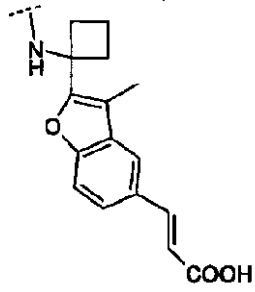
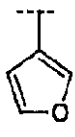
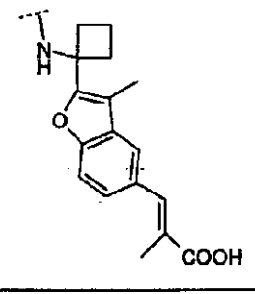
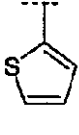
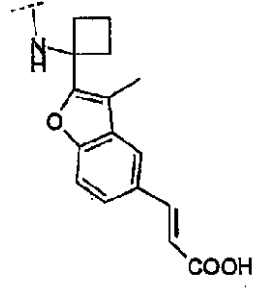
10

20

30

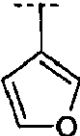
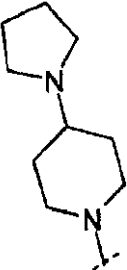
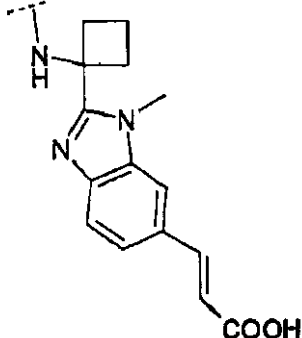
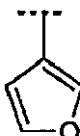
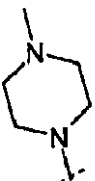
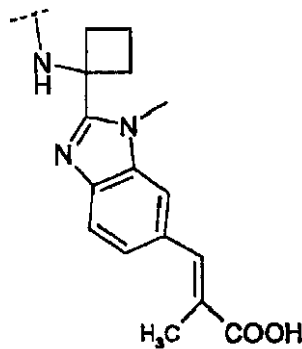
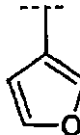
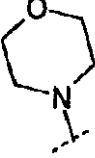
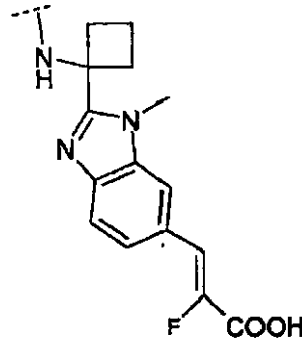
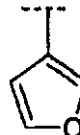
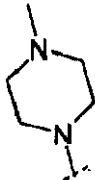
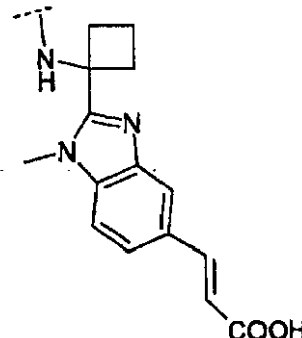
40

【表 6 0】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4143      |    | 5 |    |    |                  |                           |
| 4144      |    | 6 |    |    |                  |                           |
| 4145      |  | 6 |  |  |                  |                           |
| 4146      |  | 6 |  |  |                  |                           |
| 4147      |  | 5 |  |  |                  |                           |

【 0 4 6 9 】

【表 6 1】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                    | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4148      |    | 6 |    |    |                  |                           |
| 4149      |    | 6 |    |   |                  |                           |
| 4150      |  | 6 |  |  |                  |                           |
| 4151      |  | 6 |  |  |                  |                           |

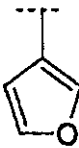
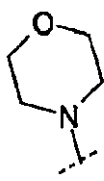
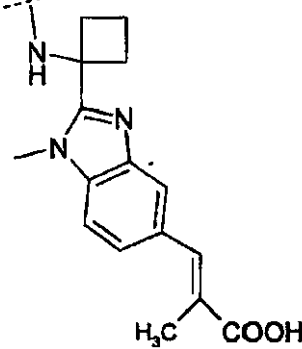
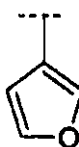
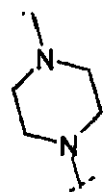
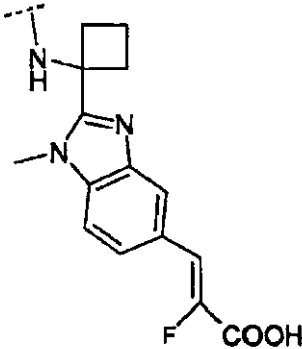
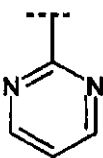
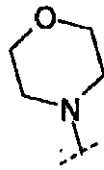
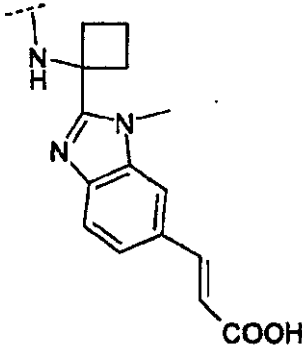
10

20

30

40

【表 6 2】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n | L                                                                                   | Z                                                                                    | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 4152      |    | 6 |    |    |                  |                           |
| 4153      |    | 6 |    |   |                  |                           |
| 4154      |  | 6 |  |  |                  |                           |

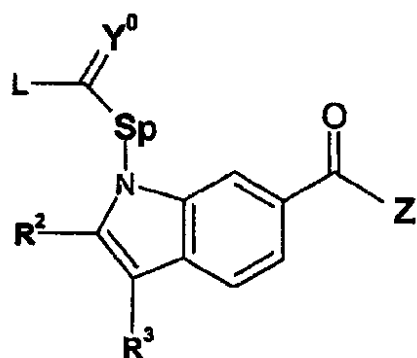
【0 4 7 1】

表 5



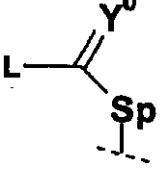
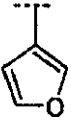
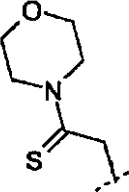
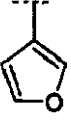
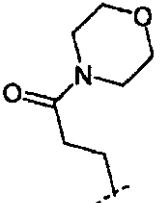
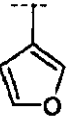
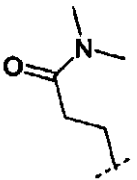
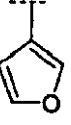
【表 6 3】

表5



式中、 $R^3$ は $C_n$ -シクロアルキルであり、かつ指数 $n$ は以下の表で与えられる。  
【 0 4 7 2 】

【表 6 4】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n |    | Z  | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------|---------------------------|
| 5001      |    | 6 |    | OH | B                | 453.2                     |
| 5002      |    | 6 |    | OH | B                | 451.2                     |
| 5003      |   | 6 |   | OH | A                | 409.2                     |
| 5004      |  | 6 |  | OH | B                | 350.2                     |
| 5005      |  | 6 |  | OH | A                | 364.2                     |

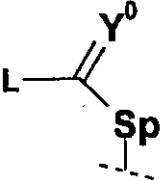
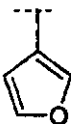
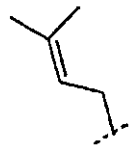
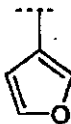
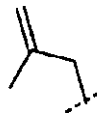
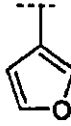
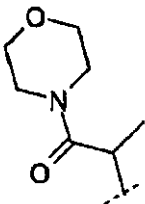
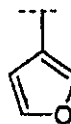
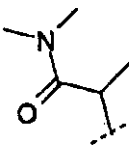
10

20

30

【 0 4 7 3 】

【表 6 5】

| Cpd.<br># | R <sup>2</sup>                                                                      | n |    | Z  | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------|---------------------------|
| 5006      |    | 6 |    | OH | A                | 378.2                     |
| 5007      |    | 6 |    | OH | B                | 364.2                     |
| 5008      |   | 6 |   | OH | A                | 451.2                     |
| 5009      |  | 6 |  | OH | A                | 409.2                     |

10

20

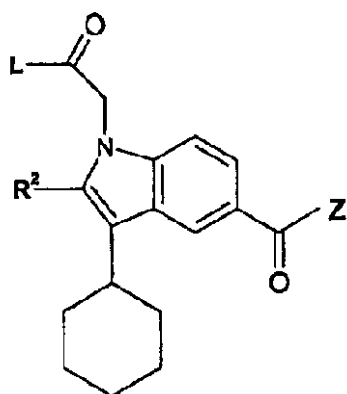
30

【 0 4 7 4 】

表 6

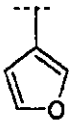
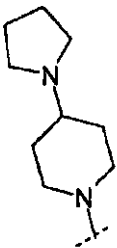
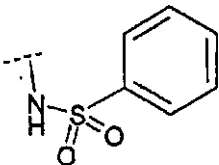
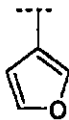
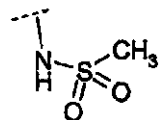
【表 6 6】

表6



| Cpd.# | R <sup>2</sup> | L | Z | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-------|----------------|---|---|------------------|---------------------------|
| 6001  |                |   |   | B                | 437.2                     |
| 6002  |                |   |   | C                | 504.3                     |
| 6003  |                |   |   | B                | 395.2                     |
| 6004  |                |   |   |                  |                           |
| 6005  |                |   |   |                  |                           |

【表 6 7】

| Cpd.# | R <sup>2</sup>                                                                    | L                                                                                 | Z                                                                                 | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 6006  |  |  |  |                  |                           |
| 6007  |  |  |  |                  |                           |

10

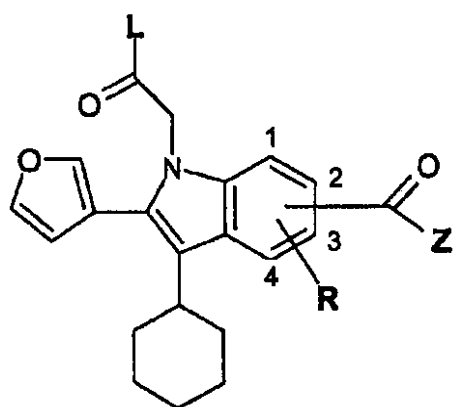
【 0 4 7 6 】

表 7

20

【表 6 8】

表7

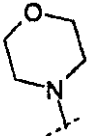


30

以下の表では、指数iは基-CO-Zの位置を表し、かつ指数jはフェニル環内の基Rの位置を表す。用語Meはメチルを意味し、かつPhはフェニルを意味する。

【 0 4 7 7 】

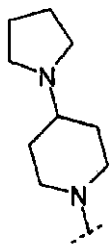
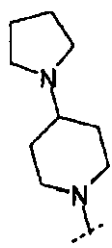
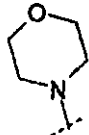
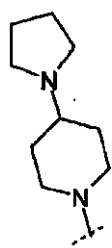
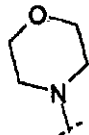
【表 6 9】

| Cpd.<br># | L                                                                                 | i | Z  | j | R   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|---|----|---|-----|------------------|-------------------|
| 7001      |  | 2 | OH | 1 | Me  | C                | 409.1             |
| 7002      |  | 2 | OH | 3 | OMe | B                | 467.2             |

10

【 0 4 7 8 】

【表 7 0】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | I | Z  | j | R   | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----|---|-----|------------------|-------------------|
| 7003      |    | 2 | OH | 3 | OMe | B                | 534.2             |
| 7004      |    | 2 | OH | 1 | Me  | C                | 518.2             |
| 7005      |   | 2 | OH | 1 | Me  | C                | 451.2             |
| 7006      |  | 2 | OH | 3 | OMe | B                | 425.1             |
| 7007      |  | 2 | OH | 3 | OH  | A                | 520.2             |
| 7008      |  | 2 | OH | 3 | OH  | A                | 453.2             |
| 7009      |  | 2 | OH | 3 | OH  | A                | 411.1             |

【 0 4 7 9 】

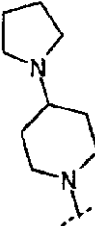
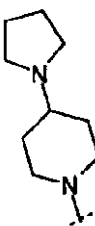
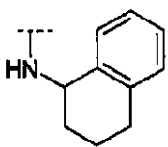
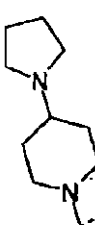
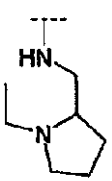
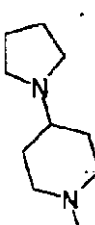
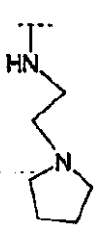
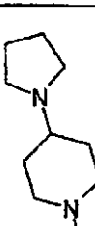
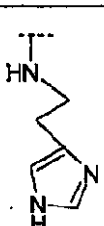
10

20

30

40

【表 7 1】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                                                                                   | j | R                     | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------|------------------|-------------------|
| 7010      |    | 2 | OMe                                                                                 | 3 | OH                    | A                | 534.3             |
| 7011      |    | 2 | OH                                                                                  | 3 | OCH <sub>2</sub> COOH | A                | 511.2             |
| 7012      |   | 3 |    | - | -                     | A                | 633.4             |
| 7013      |  | 3 |  | - | -                     | A                | 614.5             |
| 7014      |  | 3 |  | - | -                     | A                | 600.5             |
| 7015      |  | 3 |  | - | -                     | A                | 597.4             |

10

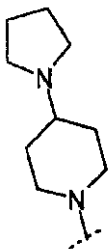
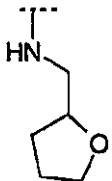
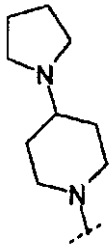
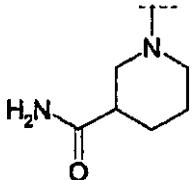
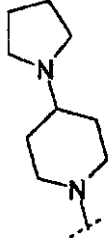
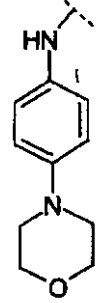
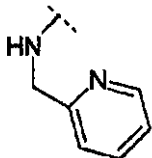
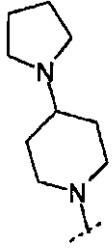
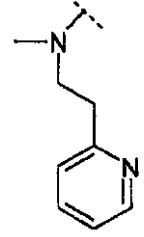
20

30

40



【表 7 2】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                                                                                   | J | R | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------|-------------------|
| 7016      |    | 3 |    | - | - | A                | 587.4             |
| 7017      |    | 3 |    | - | - | A                | 614.5             |
| 7018      |  | 3 |  | - | - | A                | 664.5             |
| 7019      |  | 3 |  | - | - | A                | 594.4             |
| 7020      |  | 3 |  | - | - | A                | 622.5             |

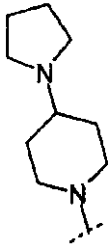
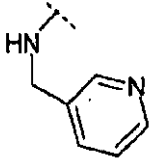
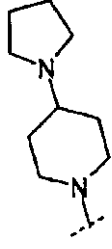
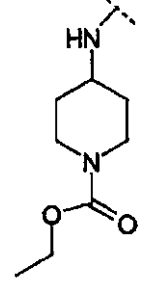
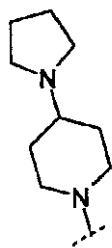
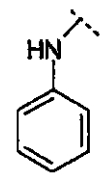
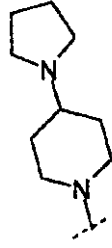
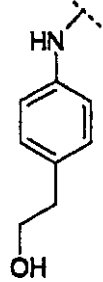
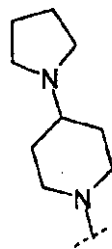
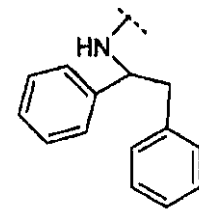
10

20

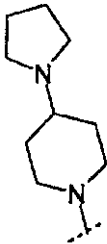
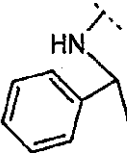
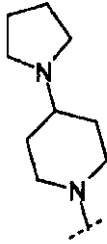
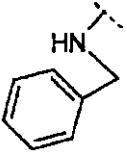
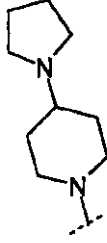
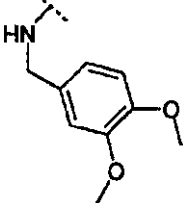
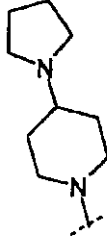
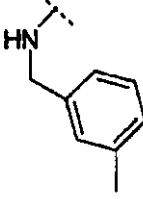
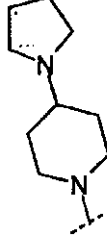
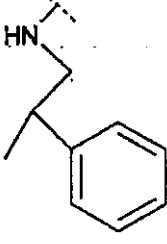
30

40

【表 7 3】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                                                                                   | j | R | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------|-------------------|
| 7021      |    | 3 |    | - | - | A                | 594.4             |
| 7022      |    | 3 |    | - | - | A                | 658.5             |
| 7023      |  | 3 |  | - | - | A                | 579.4             |
| 7024      |  | 3 |  | - | - | A                | 623.5             |
| 7025      |  | 3 |  | - |   | A                | 683.5             |

【表 7 4】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                                                                                   | j | R | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------|-------------------|
| 7026      |    | 3 |    | - | - | A                | 607.5             |
| 7027      |    | 3 |    | - | - | A                | 593.4             |
| 7028      |   | 3 |   | - | - | A                | 653.5             |
| 7029      |  | 3 |  | - | - | A                | 607.5             |
| 7030      |  | 3 |  | - | - | A                | 621.5             |

【 0 4 8 3 】

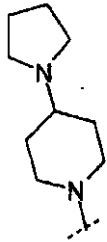
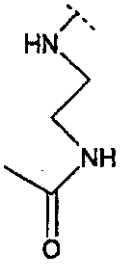
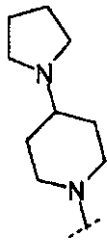
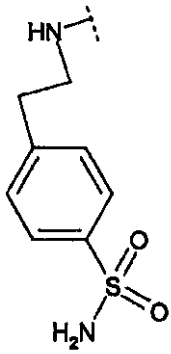
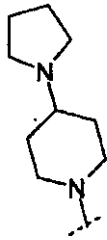
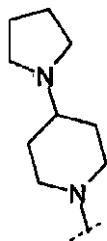
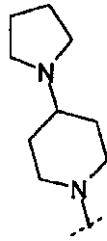
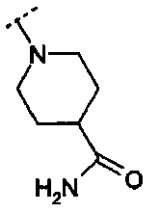
10

20

30

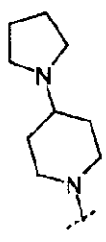
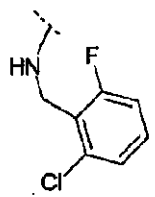
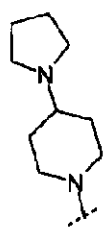
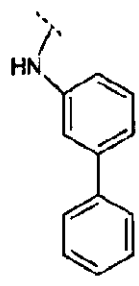
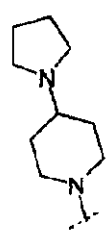
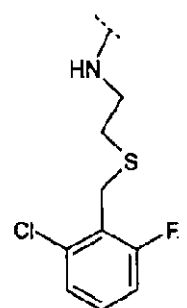
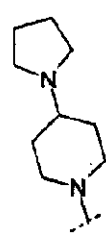
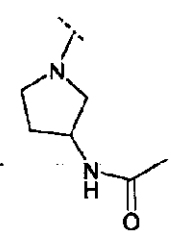
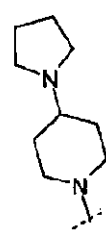
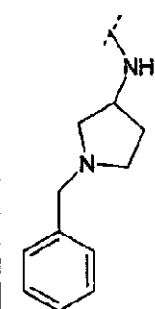
40

【表 7 5】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                                                                                   | j | R | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------|-------------------|
| 7031      |    | 3 |    | - | - | A                | 588.5             |
| 7032      |    | 3 |   | - | - | A                | 686.5             |
| 7033      |  | 3 |  | - | - | A                | 531.4             |
| 7034      |  | 3 |  | - | - | A                | 517.4             |
| 7035      |  | 3 |  | - | - | A                | 614.5             |

【0 4 8 4】

【表 7 6】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | I | Z                                                                                   | j | R | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------|---------------------------|
| 7036      |    | 3 |    | - | - | A                | 645.4                     |
| 7037      |    | 3 |    | - | - | A                | 655.5                     |
| 7038      |   | 3 |   | - | - | A                | 705.4                     |
| 7039      |  | 3 |  | - | - | A                | 614.5                     |
| 7040      |  | 3 |  | - | - | A                | 662.5                     |

【 0 4 8 5 】

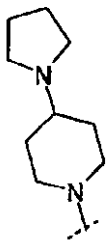
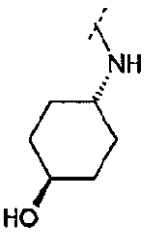
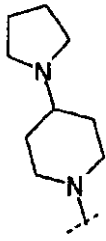
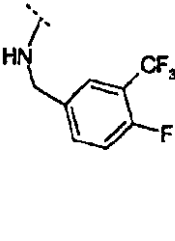
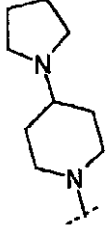
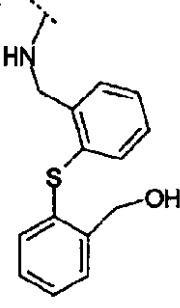
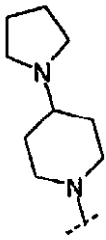
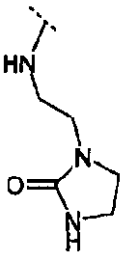
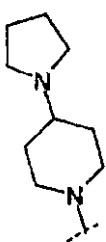
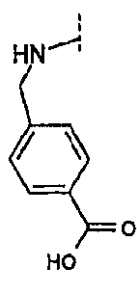
10

20

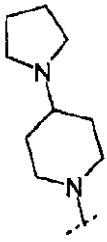
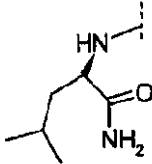
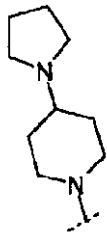
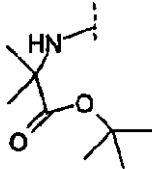
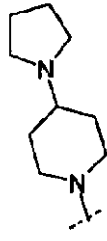
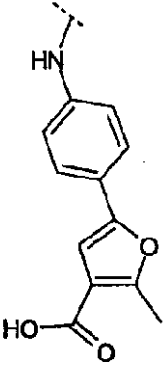
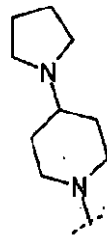
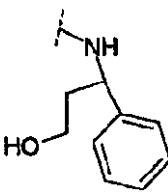
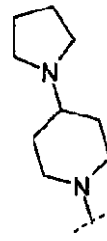
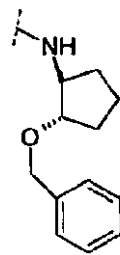
30

40

【表 7 7】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                                                                                   | j | R | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------|-------------------|
| 7041      |    | 3 |    | - | - | A                | 601.5             |
| 7042      |    | 3 |    | - | - | A                | 679.4             |
| 7043      |   | 3 |   | - | - | A                | 731.5             |
| 7044      |  | 3 |  | - | - | A                | 615.5             |
| 7045      |  | 3 |  | - | - | A                | 637.5             |

【表 7 8】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                                                                                   | j | R | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------|---------------------------|
| 7046      |    | 3 |    | - | - | A                | 616.5                     |
| 7047      |    | 3 |    | - | - | A                | 645.5                     |
| 7048      |   | 3 |   | - | - | A                | 703.5                     |
| 7049      |  | 3 |  | - | - | A                | 637.5                     |
| 7050      |  | 3 |  | - | - | A                | 677.5                     |

【 0 4 8 7 】

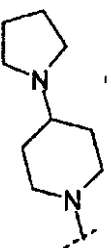
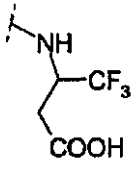
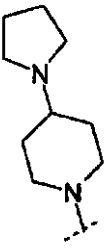
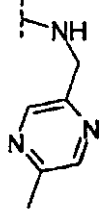
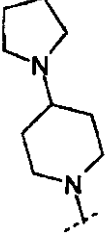
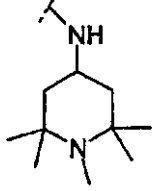
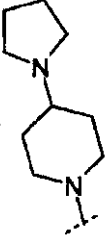
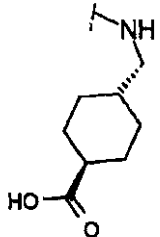
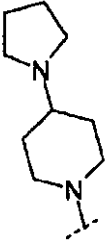
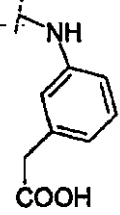
10

20

30

40

【表 7 9】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | I | Z                                                                                   | J | R | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------|-------------------|
| 7051      |    | 3 |    | - | - | A                | 643.4             |
| 7052      |    | 3 |    | - | - | A                | 609.5             |
| 7053      |   | 3 |  | - | - | B                | 656.6             |
| 7054      |  | 3 |  | - | - | A                | 643.5             |
| 7055      |  | 3 |  | - | - | A                | 637.5             |

10

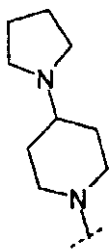
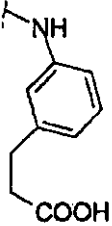
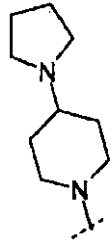
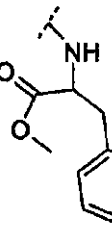
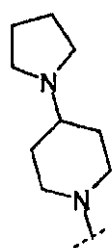
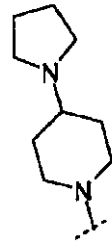
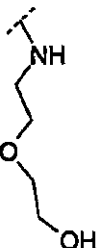
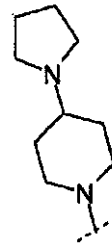
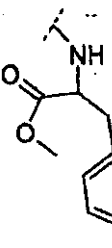
20

30

40

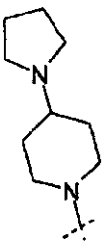
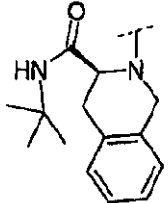
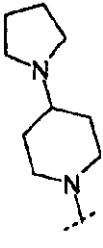
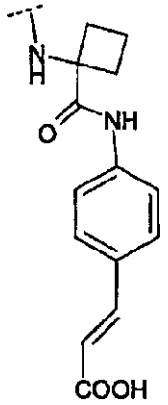
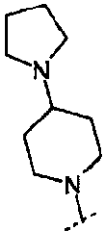
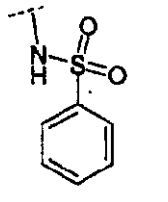
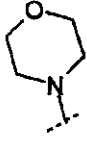
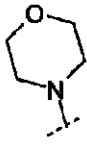
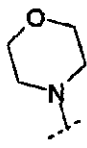


【表 80】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                                                                                   | j | R | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|------------------|-------------------|
| 7056      |    | 3 |    | - | - | A                | 651.5             |
| 7057      |    | 3 |    | - | - | A                | 681.5             |
| 7058      |  | 3 |  | - | - | A                | 503.3             |
| 7059      |  | 3 |  | - | - | A                | 591.4             |
| 7060      |  | 3 |  | - | - | A                | 699.4             |

【0489】

【表 8 1】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                                                                                   | J | R  | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----|------------------|-------------------|
| 7061      |    | 3 |    | - | -  | A                | 718.5             |
| 7062      |    | 3 |   | - | -  | A                | 746.5             |
| 7063      |  | 3 |  | - | -  | A                | 643.3             |
| 7064      |  | 3 | OH                                                                                  | - | -  |                  |                   |
| 7065      |  | 3 | NHSO <sub>2</sub> Ph                                                                | - | -  |                  |                   |
| 7066      |  | 2 | OH                                                                                  | 3 | OH |                  |                   |

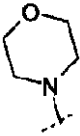
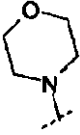
10

20

30

40

【表 8 2】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                    | j | R                     | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------|---|-----------------------|------------------|-------------------|
| 7067      |    | 2 | OH                   | 3 | OMe                   |                  |                   |
| 7068      |    | 2 | OH                   | 3 | O-CH <sub>2</sub> -Ph |                  |                   |
| 7069      |    | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 3 | OH                    |                  |                   |
| 7070      |   | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 3 | OMe                   |                  |                   |
| 7071      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 3 | O-CH <sub>2</sub> -Ph |                  |                   |
| 7072      |  | 2 | OH                   | 4 | OH                    |                  |                   |
| 7073      |  | 2 | OH                   | 4 | OMe                   |                  |                   |
| 7074      |  | 2 | OH                   | 4 | NH <sub>2</sub>       |                  |                   |
| 7075      |  | 2 | OH                   | 4 | NHCOMe                |                  |                   |

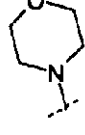
10

20

30

40

【表 8 3】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                    | j | R               | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------|---|-----------------|------------------|-------------------|
| 7076      |    | 2 | OH                   | 4 | Cl              |                  |                   |
| 7077      |    | 2 | OH                   | 4 | F               |                  |                   |
| 7078      |    | 2 | OH                   | 4 | Me              |                  |                   |
| 7079      |   | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 4 | OH              |                  |                   |
| 7080      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 4 | OMe             |                  |                   |
| 7081      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 4 | NH <sub>2</sub> |                  |                   |
| 7082      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 4 | NHCOMe          |                  |                   |
| 7083      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 4 | Cl              |                  |                   |
| 7084      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 4 | F               |                  |                   |

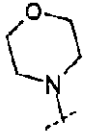
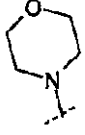
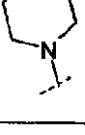
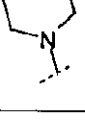
10

20

30

40

【表 8 4】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | i | Z                    | j | R                 | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------|---|-------------------|------------------|---------------------------|
| 7085      |    | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 4 | Me                |                  |                           |
| 7086      |    | 2 | OH                   | 1 | Me                |                  |                           |
| 7087      |    | 2 | OH                   | 1 | OH                |                  |                           |
| 7088      |   | 2 | OH                   | 1 | OMe               |                  |                           |
| 7089      |  | 2 | OH                   | 1 | Cl                |                  |                           |
| 7090      |  | 2 | OH                   | 1 | F                 |                  |                           |
| 7091      |  | 2 | OH                   | 1 | COOH              |                  |                           |
| 7092      |  | 2 | OH                   | 1 | CONH <sub>2</sub> |                  |                           |
| 7093      |  | 2 | OH                   | 1 | CONHMe            |                  |                           |

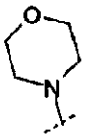
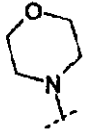
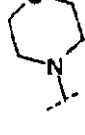
10

20

30

40

【表 8 5】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | I | Z                    | J | R                      | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------|---|------------------------|------------------|-------------------|
| 7094      |    | 2 | OH                   | 1 | CONHCH <sub>2</sub> Ph |                  |                   |
| 7095      |    | 2 | OH                   | 1 | NH <sub>2</sub>        |                  |                   |
| 7096      |    | 2 | OH                   | 1 | NHCONHMe               |                  |                   |
| 7097      |   | 2 | OH                   | 1 | NMe <sub>2</sub>       |                  |                   |
| 7098      |  | 2 | OH                   | 1 | NHCOMe                 |                  |                   |
| 7099      |  | 2 | OH                   | 1 | NHCOCH <sub>2</sub> Ph |                  |                   |
| 7100      |  | 2 | OH                   | 1 | NHCONH <sub>2</sub>    |                  |                   |
| 7101      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | Me                     |                  |                   |
| 7102      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | OH                     |                  |                   |

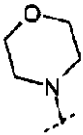
10

20

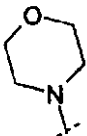
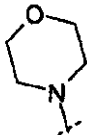
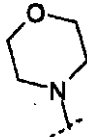
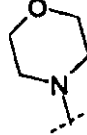
30

40

【表 8 6】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | I | Z                    | J | R                      | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------|---|------------------------|------------------|-------------------|
| 7103      |    | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | OMe                    |                  |                   |
| 7104      |    | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | Cl                     |                  |                   |
| 7105      |    | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | F                      |                  |                   |
| 7106      |   | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | COOH                   |                  |                   |
| 7107      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | CONH <sub>2</sub>      |                  |                   |
| 7108      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | CONHMe                 |                  |                   |
| 7109      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | CONHCH <sub>2</sub> Ph |                  |                   |
| 7110      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | NH <sub>2</sub>        |                  |                   |
| 7111      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | NHCONHMe               |                  |                   |

【表 8 7】

| Cpd.<br># | L                                                                                  | i | Z                    | J | R                      | IC <sub>50</sub> | m/z<br>(M+H)<br>+ |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------|---|------------------------|------------------|-------------------|
| 7112      |   | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | NMe <sub>2</sub>       |                  |                   |
| 7113      |   | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | NHCOMe                 |                  |                   |
| 7114      |   | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | NHCOCH <sub>2</sub> Ph |                  |                   |
| 7115      |  | 2 | NHSO <sub>2</sub> Ph | 1 | NHCONH <sub>2</sub>    |                  |                   |

10

20

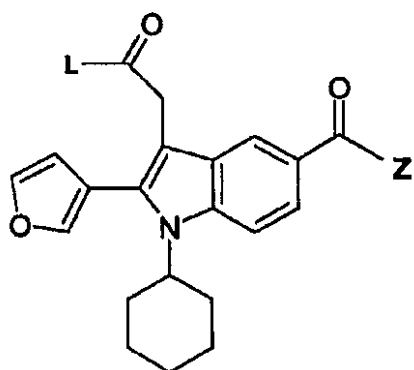
【 0 4 9 6 】

表 8

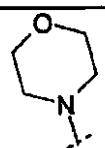


【表 8 8】

表8



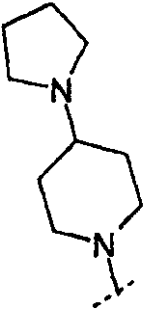
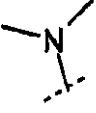
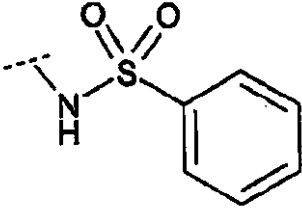
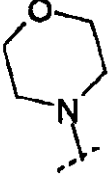
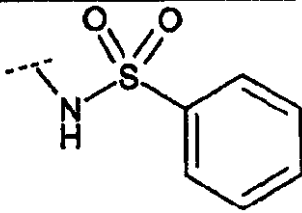
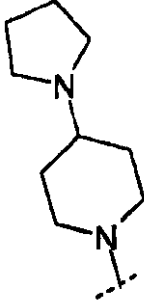
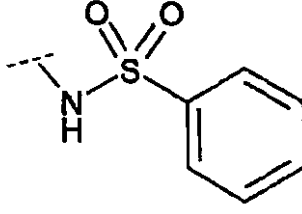
10

| Cpd. # | L                                                                                  | Z                                                                                 |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 8001   |   |  |
| 8002   |  |  |

20

【0 4 9 7】

【表 8 9】

| Cpd.<br># | L                                                                                   | Z                                                                                    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 8003      |    |   |
| 8004      |    |    |
| 8005      |   |   |
| 8006      |  |  |

10

20

30

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月11日(2009.12.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

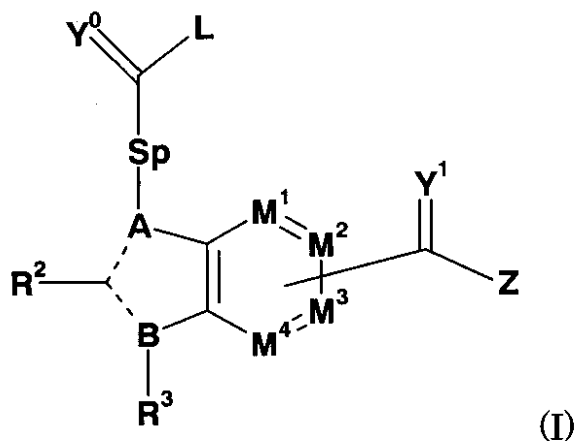
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式Iで表される化合物の異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは互変異性体、又はその塩。

【化1】



(式中：

A又はBのどちらかはNであり、かつB又はAの他方はCであり（2つのC-原子間の-----は二重結合を表し、かつC-原子とN-原子との間の-----は単結合を表す）、

基-C(=Y<sup>1</sup>)-Zは、M<sup>2</sup>又はM<sup>3</sup>のどちらかと共有結合しており、

M<sup>1</sup>はCR<sup>4a</sup>であり、

M<sup>2</sup>又はM<sup>3</sup>は、-C(=Y<sup>1</sup>)-Zに結合していない場合、CR<sup>5</sup>であり、

M<sup>4</sup>はCR<sup>4b</sup>であり、

M<sup>1</sup>、M<sup>2</sup>、M<sup>3</sup>及びM<sup>4</sup>から選択される1又は2個の基は、-C(=Y<sup>1</sup>)-Zが結合している基M<sup>2</sup>又はM<sup>3</sup>がC-原子である場合Nでもよく、

Spは、-(CR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>)<sub>k1</sub>-から選択されるスペーサー基であり（ここで、k1は1、2又は3であり；

R<sup>51</sup>、R<sup>52</sup>は独立にH、(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルであり、或いは

R<sup>51</sup>とR<sup>52</sup>が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と3、4、5、6若しくは7-員飽和又は5、6若しくは7-員不飽和環系を形成し、該5、6若しくは7-員飽和又は不飽和環系は、N、O又はSから選択される1～3個のヘテロ原子を含んでよく；

前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル又は環系は、任意にハロゲン、ヒドロキシ、(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ、シアノ、アミノ、-NH(C<sub>1-4</sub>-アルキル)及び／又は-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>で置換されていてもよい）；

Y<sup>0</sup>はO、S、NR<sup>11</sup>又はCR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>であり（ここで、

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>はそれぞれ独立にR<sup>0</sup>と定義され；

R<sup>13</sup>はCOOR<sup>0</sup>又はSO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>でもよく（R<sup>C</sup>及び各R<sup>0</sup>は任意にR<sup>150</sup>で置換されていてもよい）；

或いはR<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と3、4、5、6若しくは7-員飽和又は5、6若しくは7-員不飽和環系を形成し、該5、6若しくは7-員飽和又は不飽和環系が、N、O又はSから選択される1～3個のヘテロ原子を含んでよく； 前記環系は任意にR<sup>150</sup>で置換されていてもよい）；

LはC<sub>1-6</sub>アルキル、(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2-6</sub>)アルケニル、アリール、(C<sub>1-6</sub>アルキル)アリール、Het、(C<sub>1-6</sub>)アルキル-Hetであり、すべて任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよく；

或いはY<sup>0</sup>とLが共有結合して5、6、7若しくは8-員単環式又は8、9、10若しくは11-員二環式基を形成し（不飽和又は芳香族でよく、かつN、O及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含んでよく、該単環式若しくは二環式基は任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい）；

或いはY<sup>0</sup>がCR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>の場合、LがHでもよく；

或いはY<sup>0</sup>がOの場合、LがOR<sup>C</sup>でもよく（R<sup>C</sup>は任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい）；

或いはY<sup>0</sup>がO、S又はNR<sup>11</sup>の場合、LはN(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、NR<sup>N3</sup>-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、

$\text{NR}^{\text{N}3}-\text{NR}^{\text{N}2}-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}}$ 、 $\text{NR}^{\text{N}4}-\text{NR}^{\text{N}3}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{N}2}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{C}}$ 、

$\text{NR}^{\text{N}2}-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}}$ 、 $\text{NR}^{\text{N}3}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ 又は $\text{N}(\text{R}^{\text{N}1})\text{OR}^{\text{O}}$ でもよく；

前記 $\text{R}^{\text{N}1}$  ( $\text{R}^{\text{N}1}$ 、 $\text{R}^{\text{N}2}$ 及び／又は $\text{R}^{\text{N}}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)

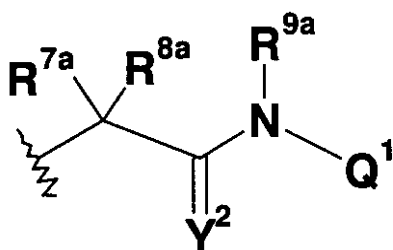
、及び $\text{R}^{\text{C}}$ と $\text{R}^{\text{O}}$ は任意に $\text{R}^{\text{6}0}$ で置換されていてもよく；

或いは $\text{Y}^{\text{O}}$ がO又はSの場合、Lは $\text{OR}^{\text{6}a}$ 又は $\text{N}(\text{R}^{\text{5}a})\text{R}^{\text{6}a}$ でもよく（ここで、 $\text{R}^{\text{5}a}$ は $\text{R}^{\text{N}2}$ と定義され、

かつ

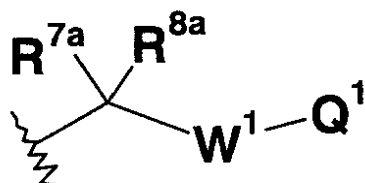
$\text{R}^{\text{6}a}$ が下記式：

【化2】



又は $\text{R}^{\text{6}a}$ が下記式：

【化3】



（式中、 $\text{R}^{\text{7}a}$ 及び $\text{R}^{\text{8}a}$ はそれぞれ独立に $\text{R}^{\text{O}}$ 、 $\text{COOR}^{\text{O}}$ 又は $\text{CON}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ と定義され（前記 $\text{R}^{\text{O}}$ は任意に $\text{R}^{\text{6}0}$ で置換されていてもよい）；或いは

$\text{R}^{\text{7}a}$ と $\text{R}^{\text{8}a}$ が一緒に共有結合して $(\text{C}_{3-7})$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつLが $\text{N}(\text{R}^{\text{5}a})\text{R}^{\text{6}a}$ の場合、 $\text{R}^{\text{7}a}$ 又は $\text{R}^{\text{8}a}$ のどちらかが $\text{R}^{\text{5}a}$ と共有結合して窒素含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し

（前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に $\text{R}^{\text{15}0}$ で置換されていてもよい）であり；

かつ

$\text{W}^{\text{1}}$ は、

a) 単結合；

b)  $-\text{CH}_2-$ ；

c)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；及び

d)  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

から選択され、b)、c)及びd)の該アルキレン及びアルケニレン基は $(\text{C}_{1-3})$ アルキルで置換されていてもよく；

$\text{Y}^{\text{2}}$ はO又はSであり；

$\text{R}^{\text{9}a}$ が $\text{R}^{\text{O}}$ と定義され（前記 $\text{R}^{\text{O}}$ は任意に $\text{R}^{\text{6}0}$ で置換されていてもよい）；又は

$\text{R}^{\text{9}a}$ が $\text{R}^{\text{7}a}$ 若しくは $\text{R}^{\text{8}a}$ のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；

$\text{Q}^{\text{1}}$ はアリール、Het、 $(\text{C}_{1-6})$ アルキル-アリール、 $(\text{C}_{1-6})$ アルキル-Het、 $(\text{C}_{1-6})$ アルキル-CONH-アリール又は $(\text{C}_{1-6})$ アルキル-CONH-Het（すべて任意に $\text{R}^{\text{6}0}$ で置換されていてもよい）である）；

$\text{Y}^{\text{1}}$ はO、S又は $\text{NR}^{\text{14}}$ （ $\text{R}^{\text{14}}$ はH又は $(\text{C}_{1-6})$ アルキルである）であり；

Zは、

a)  $\text{OR}^{\text{O}}$ ；

b)  $\text{SO}_2\text{R}^{\text{C}}$ ；

c)  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})\text{R}^{\text{N}1}$ ；

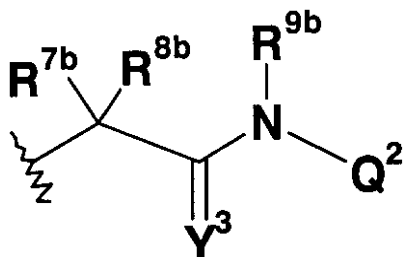
- d)  $\text{NR}^{\text{N}^3}-\text{N}(\text{R}^{\text{N}^2})\text{R}^{\text{N}^1}$  ;  
 e)  $\text{NR}^{\text{N}^3}-\text{NR}^{\text{N}^2}-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}}$  ;  
 f)  $\text{NR}^{\text{N}^4}-\text{NR}^{\text{N}^3}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{\text{N}^2})\text{R}^{\text{N}^1}$  ;  
 g)  $\text{NR}^{\text{N}^2}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{C}}$  若しくは  
 h)  $\text{NR}^{\text{N}^3}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{\text{N}^2})\text{R}^{\text{N}^1}$  ;  
 i)  $\text{NR}^{\text{N}^2}-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}}$  ;  
 j)  $\text{COOR}^{\text{O}}$  ;  
 k)  $\text{N}(\text{R}^{\text{N}^1})\text{OR}^{\text{O}}$  ;

と定義され ( $\text{R}^{\text{O}}$  及び  $\text{R}^{\text{C}}$  は任意に  $\text{R}^{60}$  で置換されていてもよく ; かつ

前記  $\text{R}^{\text{N}^1}$  ( $\text{R}^{\text{N}^1}$ 、 $\text{R}^{\text{N}^2}$  及び / 又は  $\text{R}^{\text{N}}$  で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む) は任意に  $\text{R}^{60}$  で置換されていてもよい) ;

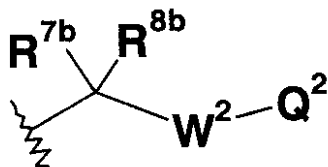
或いは  $\text{Z}$  が  $\text{OR}^{6b}$  又は  $\text{N}(\text{R}^{5b})\text{R}^{6b}$  であり ( $\text{R}^{5b}$  は  $\text{R}^{\text{N}^2}$  と定義され、かつ  $\text{R}^{6b}$  は下記式 :

【化 4】



又は  $\text{R}^{6b}$  は下記式 :

【化 5】



(式中、 $\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{8b}$ 、 $\text{Y}^3$ 、 $\text{R}^{9b}$ 、 $\text{W}^2$  はそれぞれ  $\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{Y}^2$ 、 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{W}^1$  と定義され ;

かつ

$\text{Q}^2$  はアリール、Het、 $(\text{C}_{1-6})$  アルキル-アリール、 $(\text{C}_{1-6})$  アルキル-Het、 $(\text{C}_{1-6})$  アルキル-C ONH-アリール又は  $(\text{C}_{1-6})$  アルキル-CONH-Het (すべて任意に  $\text{R}^{60}$  で置換されていてもよい) であり、

或いは  $\text{Q}^2$  は  $\text{R}^{160}$  であり、

或いは  $\text{Q}^2$  は、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{C}_{2-4}$ -アルケニル及び  $\text{C}_{2-4}$ -アルキニル (すべて任意に  $\text{R}^{160}$  で置換されていてもよい) から成る群より選択される) である) ; かつ

$\text{R}^2$  は、ハロゲン又は  $\text{R}^{21}$  ( $\text{R}^{21}$  はアリール又は Het であり、前記  $\text{R}^{21}$  は任意に  $\text{R}^{150}$  で置換されていてもよい) から選択され ;

$\text{R}^3$  は、 $(\text{C}_{1-6})$  アルキル、 $(\text{C}_{3-7})$  シクロアルキル、 $(\text{C}_{1-3})$  アルキル- $(\text{C}_{3-7})$  シクロアルキル、 $(\text{C}_{5-7})$  シクロアルケニル、 $(\text{C}_{1-3})$  アルキル- $(\text{C}_{5-7})$  シクロアルケニル、 $(\text{C}_{6-10})$  ビシクロアルキル、 $(\text{C}_{1-3})$  アルキル- $(\text{C}_{6-10})$  ビシクロアルキル、 $(\text{C}_{6-10})$  ビシクロアルケニル、 $(\text{C}_{1-3})$  アルキル- $(\text{C}_{6-10})$  ビシクロアルケニル、HCy 又は  $(\text{C}_{1-3})$  アルキル-HCy から選択され、ここで、HCy は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  及び  $\text{N}$  から選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する飽和若しくは不飽和 4~7-員ヘテロ環式基であり ;

前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、HCy 及びアルキル-HCy は、任意に、

- a) ハロゲン ;  
 b)  $(\text{C}_{1-6})$  アルキル (任意に、  
 ハロゲンから選択される 1~3 個の置換基 ;

OR<sup>31</sup>又はSR<sup>31</sup> (R<sup>31</sup>はH、(C<sub>1-6</sub>アルキル)、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シロアルキルである) ; 又は

N(R<sup>32</sup>)<sub>2</sub> (各R<sup>32</sup>は、独立にH、(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル若しくは(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルであり ; 又は両R<sup>32</sup>が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している) ;

で置換されていてもよい) ;

c)OR<sup>33</sup>又はSR<sup>33</sup> (R<sup>33</sup>はH、(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルである) ;

d)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub> (各R<sup>35</sup>は独立にH、(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル若しくは(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルであり ; 又は両R<sup>35</sup>が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している) ;

から選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく ;

R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5</sup>は、それぞれ独立にHであり、又はR<sup>150</sup>と定義され ;

R<sup>60</sup>は、それぞれ以下 :

ハロゲンから選択される1~3個の置換基 ;

OPO<sub>3</sub>H、NO<sub>2</sub>、シアノ、アジド、C(=NH)NH<sub>2</sub>、C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>)アルキル又はC(=NH)NHCO(C<sub>1-6</sub>)アルキル、SO<sub>3</sub>Hから選択される置換基 ; 及び

以下 :

a)(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>スピロシクロアルキル (任意にN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有してもよい)、(C<sub>2-6</sub>)アルケニル、(C<sub>2-8</sub>)アルキニル、(C<sub>1-6</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル (すべて任意にR<sup>150</sup>で置換されていてもよい) ;

b)OR<sup>0</sup> ;

c)OC(O)R<sup>0</sup> ;

d)SR<sup>0</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>N2</sup>)C(O)R<sup>C</sup>、CONR<sup>N3</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、若しくはCONR<sup>N2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup> ;

e)N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、N(R<sup>N2</sup>)COOR<sup>C</sup>、N(R<sup>N2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>若しくはN(R<sup>N1</sup>)R<sup>0</sup> ;

f)N(R<sup>N2</sup>)COR<sup>C</sup> ;

g)N(R<sup>N3</sup>)CON(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> ;

h)N(R<sup>N3</sup>)COCOR<sup>C</sup>、N(R<sup>N3</sup>)COCOOR<sup>0</sup>若しくはN(R<sup>N3</sup>)COCON(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> ;

i)COR<sup>0</sup> ;

j)COOR<sup>0</sup> ;

k)CON(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> ;

l)アリール、Het、(C<sub>1-4</sub>アルキル)アリール若しくは(C<sub>1-4</sub>アルキル)Het (すべて任意にR<sup>150</sup>で置換されていてもよい) ;

(前記R<sup>N1</sup>、R<sup>C</sup>及びR<sup>0</sup>はそれぞれ任意独立に、定義どおりのR<sup>150</sup>で置換されていてもよい) ; から選択される1~3個の置換基 ;

から独立に選択される1~4個の置換基と定義され ;

R<sup>150</sup>は、それぞれ以下 :

ハロゲンから選択される1~3個の置換基 ;

OPO<sub>3</sub>H、NO<sub>2</sub>、シアノ、アジド、C(=NH)NH<sub>2</sub>、C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>)アルキル又はC(=NH)NHCO(C<sub>1-6</sub>)アルキルから選択される置換基 ; 及び

以下 :

a)(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>スピロシクロアルキル (任意にN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する)、(C<sub>2-6</sub>)アルケニル、(C<sub>2-8</sub>)アルキニル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル (すべて任意にR<sup>160</sup>で置換されていてもよい) ;

b)OR<sup>0</sup> ;

c)OC(O)R<sup>0</sup> ;

d)SR<sup>0</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>N2</sup>)C(O)R<sup>C</sup>若しくはCON(R<sup>N2</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup> ;

- e)  $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $N(R^{N2})COOR^C$ 、 $N(R^{N2})SO_2R^C$ 、若しくは $N(R^{N1})R^O$ ；  
 f)  $N(R^{N2})COR^C$ ；  
 g)  $N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}$ ；  
 h)  $N(R^{N3})COCOR^C$ 、 $N(R^{N3})COCOOR^O$ 、 $N(R^{N3})COCON(R^{N2})OH$ 、 $N(R^{N3})COCON(R^{N2})OC_{1-4}$ -アルキル若しくは $N(R^{N3})COCON(R^{N2})R^{N1}$ ；  
 i)  $COR^O$ ；  
 j)  $COOR^O$ ；  
 k) テトラゾール、トリアゾール、 $CONR^{N3}-SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、若しくは $CON(R^{N2})R^{N1}$ ；  
 （前記 $R^{N1}$ 、 $R^C$ 及び／又は $R^O$ は任意に、定義どおりの $R^{160}$ で置換されていてもよい）；  
 から選択される1～3個の置換基；

から独立に選択される1～4個の置換基と定義され；

$R^{160}$ はそれぞれ以下：

- 1、2又は3個のフッ素置換基；及び
- テトラゾール、トリアゾール、塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $CF_3$ 、 $COOR^{161}$ 、 $SO_3H$ 、 $SR^{161}$ 、 $SCF_3$ 、 $SO_2R^{163}$ 、 $OR^{161}$ 、 $OCF_3$ 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $NR^{162}$ 、 $SO_2R^C$ 、 $NR^{162}COR^{162}$ 、 $CON(R^{162})_2$ 、 $-NR^{161}-CO-COOR^{161}$ 、 $-NR^{161}-CO-CO(NR^{162})_2$ 、 $-CONR^{161}SO_2R^C$ 、 $CONR^{161}-SO_2N(R^{162})_2$ 又は $-SO_2-NR^{161}-COR^C$  ( $R^{161}$ 、 $R^{163}$ 及び各 $R^{162}$ は独立に( $C_{1-4}$ )アルキル、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル又は( $C_{1-3}$ )アルキル-( $C_{3-7}$ )シクロアルキルであり；かつ $R^{161}$ 及び各 $R^{162}$ はそれぞれ独立にHでもよく；或いは両 $R^{162}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している)から選択される置換基；

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義され；

$R^O$ 、 $R^C$ は、独立に( $C_{1-6}$ )アルキル、( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{1-4}$ )アルキル-( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{2-6}$ )アルケニル、アリール、Het、( $C_{1-4}$ )アルキル-アリール及び( $C_{1-4}$ )アルキル-Hetと定義され；かつ $R^O$ はHでもよく；

$R^{N1}$ は、独立にH、( $C_{1-6}$ )アルキル、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル、( $C_{1-4}$ )アルキル-( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{2-6}$ )アルケニル、アリール、Het、( $C_{1-4}$ )アルキル-アリール、( $C_{1-4}$ )アルキル-Hetから選択され；或いは

$R^{N2}$ 、 $R^{N3}$ 、 $R^{N4}$ は、独立にH、 $CH_3$ 、( $C_{2-6}$ )アルキル、( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{1-4}$ )アルキル-( $C_{3-6}$ )シクロアルキルであり；前記アルキル、シクロアルキル又はアルキルシクロアルキルは任意にヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、 $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、アミノ、 $-NH(C_{1-4}$ -アルキル)及び／又は $-N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；かつ前記 $CH_3$ は任意にハロゲン、カルボキシ若しくは $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；かつ

a) 基 $N(R^{N2})R^{N1}$ の場合、置換基 $R^{N2}$ と $R^{N1}$ が、或いは

b) 基 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ の場合、置換基 $R^{N3}$ と $R^{N1}$ 、又は $R^{N2}$ と $R^{N1}$ が、

一緒に共有結合して4-、5-、6-若しくは7-員飽和若しくは不飽和N-含有ヘテロ環又は8-、9-、10-若しくは11-員N-含有ヘテロ二環（それぞれさらにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有しうる）を形成していてもよく；

ここで、Hetは、O、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する4-、5-、6-若しくは7-員ヘテロ環、又はO、N及びSから選択される1～5個のヘテロ原子を有する8-、9-、10-若しくは11-員ヘテロ二環と定義される。）

#### 【請求項2】

式中：

A又はBのどちらかはNであり、かつ他方のB又はAはCであり（2個のC-原子間の-----は二重結合を表し、かつC-原子とN-原子との間の-----は単結合を表す）、

基 $-C(=Y^1)-Z$ は $M^2$ 又は $M^3$ のどちらかと共有結合しており、

$M^1$ は $CR^{4a}$ であり、

$M^2$ 又は $M^3$ は $CR^5$ であり、

$M^4$ は $CR^{4b}$ であり、

かつさらに $M^1$ 、 $M^2$ 、 $M^3$ 及び $M^4$ から選択される基の1又は2個は、 $-C(=Y^1)-Z$ が結合している基 $M^2$ 又は $M^3$ がC-原子であるという条件でNでもよく、

$Sp$ は $-(CR^{51}R^{52})_{k1}$ -から選択されるスペーサー基であり（ここで、 $k1$ は1、2又は3であり；

$R^{51}$ 、 $R^{52}$ は独立にH、 $(C_{1-6})$ アルキル、 $(C_{3-7})$ シクロアルキル又は $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-7})$ シクロアルキルであり、或いは

$R^{51}$ と $R^{52}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と $(C_{3-6})$ シクロアルキル基を形成し、

前記アルキル、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキルは、任意にハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_{1-6})$ アルコキシ、シアノ、アミノ、 $-NH(C_{1-4}$ -アルキル)及び／又は $-N(C_{1-4}$ -アルキル)<sub>2</sub>で置換されていてもよい）；

$Y^0$ はO、S、 $NR^{11}$ 又は $CR^{12}R^{13}$ であり（ここで、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ はそれぞれ独立に $R^0$ と定義され；

$R^{13}$ は $COOR^0$ 又は $SO_2R^0$ でもよく（ $R^C$ 及び各 $R^0$ は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい）；

或いは $R^{12}$ と $R^{13}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子と3、4、5、6若しくは7-員飽和又は5、6若しくは7-員不飽和環系を形成し、それによって該5、6若しくは7-員飽和又は不飽和環系が、N、O又はSから選択される1～3個のヘテロ原子を含んでよく；前記環系は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい）；

Lは $C_{1-6}$ アルキル、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{2-6})$ アルケニル、アリール、 $(C_{1-6}$ アルキル)アリール、Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-Hetであり、すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；

或いは $Y^0$ が $CR^{12}R^{13}$ の場合、LはHでもよく；

或いは $Y^0$ がOの場合、Lは $OR^C$ でもよく（ $R^C$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；

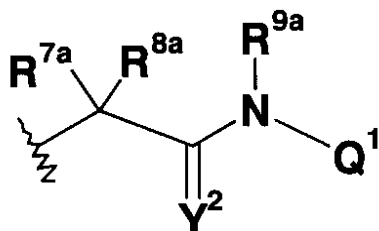
或いは $Y^0$ がO、S又は $NR^{11}$ の場合、Lは $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 、 $NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 又は $N(R^{N1})OR^0$ でもよく；

前記 $R^{N1}$ （ $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 及び／又は $R^{N3}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）、及び $R^C$ と $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；

或いは $Y^0$ がO又はSの場合、Lは $OR^{6a}$ 又は $N(R^{5a})R^{6a}$ でもよく（ここで、 $R^{5a}$ は $R^{N2}$ と定義され、かつ

$R^{6a}$ が下記式：

【化6】



（式中 $R^{7a}$ 及び $R^{8a}$ はそれぞれ独立に $R^0$ と定義され（前記 $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；或いは

$R^{7a}$ と $R^{8a}$ が一緒に共有結合して $(C_{3-7})$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつLが $N(R^{5a})R^{6a}$ の場合、 $R^{7a}$ 又は $R^{8a}$ のどちらかが $R^{5a}$ と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し（前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい）；

かつ

$Y^2$ はO又はSであり；

$R^{9a}$ が $R^0$ と定義され（前記 $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；又は

$R^{9a}$ が $R^{7a}$ 若しくは $R^{8a}$ のどちらかと共有結合して5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；

$Q^1$ はアリール、Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-アリール、 $(C_{1-6})$ アルキル-Het、 $(C_{1-6})$ アルキル-C



ONH-アリール又は(C<sub>1-6</sub>)アルキル-CONH-Het (すべて任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい)である)であり;

Y<sup>1</sup>はO、S又はNR<sup>14</sup> (R<sup>14</sup>はH又は(C<sub>1-6</sub>)アルキルである)であり;

Zは、

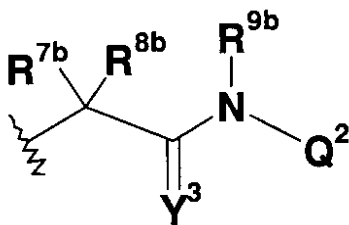
- a) OR<sup>0</sup>;
- b) SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>;
- c) N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>;
- d) NR<sup>N3</sup>-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>;
- e) NR<sup>N3</sup>-NR<sup>N2</sup>-CO-R<sup>C</sup>;
- f) NR<sup>N4</sup>-NR<sup>N3</sup>-CO-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>;
- g) NR<sup>N2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>C</sup>若しくは
- h) NR<sup>N2</sup>-CO-R<sup>C</sup>;
- i) COOR<sup>0</sup>;
- j) N(R<sup>N1</sup>)OR<sup>0</sup>;

と定義され (R<sup>0</sup>及びR<sup>C</sup>は任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよく; かつ

前記R<sup>N1</sup> (R<sup>N1</sup>、R<sup>N2</sup>、及び/又はR<sup>N3</sup>で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)は任意にR<sup>60</sup>で置換されていてもよい);

或いはZがOR<sup>6b</sup>又はN(R<sup>5b</sup>)R<sup>6b</sup> (R<sup>5b</sup>はR<sup>N2</sup>と定義され、かつR<sup>6b</sup>は下記式:

【化7】



(式中、R<sup>7b</sup>、R<sup>8b</sup>、Y<sup>3</sup>、R<sup>9b</sup>、Q<sup>2</sup>はそれぞれR<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、Y<sup>2</sup>、R<sup>9a</sup>、Q<sup>1</sup>と定義される)であり;

R<sup>2</sup>は、ハロゲン又はR<sup>21</sup> (R<sup>21</sup>はアリール又はHetであり、前記R<sup>21</sup>は任意にR<sup>150</sup>で置換されていてもよい)から選択され;

R<sup>3</sup>は、(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>5-7</sub>)シクロアルケニル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>5-7</sub>)シクロアルケニル、(C<sub>6-10</sub>)ビスシクロアルキル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>6-10</sub>)ビスシクロアルキル、(C<sub>6-10</sub>)ビスシクロアルケニル、(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>6-10</sub>)ビスシクロアルケニル、HCy又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-HCyから選択され、ここで、HCyは、O、S及びNから選択される1~3個のヘテロ原子を有する飽和若しくは不飽和4~7-員ヘテロ環式基であり;

前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、HCy及びアルキル-HCyは、任意に、

- a) ハロゲン;
- b) (C<sub>1-6</sub>)アルキル (任意に、
  - OR<sup>31</sup>又はSR<sup>31</sup> (R<sup>31</sup>はH、(C<sub>1-6</sub>)アルキル)、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルである); 又は
  - N(R<sup>32</sup>)<sub>2</sub> (各R<sup>32</sup>は、独立にH、(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルであり; 又は両R<sup>32</sup>が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している);
 で置換されていてもよい);
- c) OR<sup>33</sup>又はSR<sup>33</sup> (R<sup>33</sup>はH、(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルである);
- d) N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub> (各R<sup>35</sup>は独立にH、(C<sub>1-6</sub>)アルキル、(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>1-3</sub>)アルキル-(C<sub>3-7</sub>)シクロアルキルであり; 又は両R<sup>35</sup>が一緒に共有結合し、かつそれらが結合して

いる窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している) ;

から選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく ;

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^5$ は、それぞれ独立にHであり、又は $R^{150}$ と定義され ;

$R^{60}$ は、それぞれ以下 :

- ハロゲンから選択される1~3個の置換基 ;

-  $OPO_3H$ 、 $NO_2$ 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキル又は $C(=NH)NHC(C_{1-6})$ アルキル、 $SO_3H$ から選択される置換基 ; 及び

- 以下 :

a)  $(C_{1-6})$ アルキル、 $(C_{3-7})$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ スピロシクロアルキル (任意にN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有しうる) 、 $(C_{2-6})$ アルケニル、 $(C_{2-8})$ アルキニル、 $(C_{1-6})$ アルキル- $(C_{3-7})$ シクロアルキル (すべて任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい) ;

b)  $OR^0$  ;

c)  $OC(O)R^0$  ;

d)  $SR^0$ 、 $SO_2R^C$ 、 $SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $SO_2N(R^{N2})C(O)R^C$ 又は $CONR^{N2}SO_2R^C$  ;

e)  $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $N(R^{N2})COOR^C$ 、又は $N(R^{N2})SO_2R^C$  ;

f)  $N(R^{N2})COR^C$  ;

g)  $N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}$  ;

h)  $N(R^{N3})COCOR^C$ 、 $N(R^{N3})COCOOR^0$ 又は $N(R^{N3})COCON(R^{N2})R^{N1}$  ;

i)  $COR^0$  ;

j)  $COOR^0$  ;

k)  $CON(R^{N2})R^{N1}$  ;

l) アリール、Het、 $(C_{1-4}$ アルキル)アリール又は $(C_{1-4}$ アルキル)Het (すべて任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい) ;

(前記 $R^{N1}$ 、 $R^C$ 及び $R^0$ はそれぞれ任意独立に定義どおりの $R^{150}$ で置換されていてもよい)

; から選択される1~3個の置換基 ;

から独立に選択される1~4個の置換基と定義され ;

$R^{150}$ は、それぞれ以下 :

- ハロゲンから選択される1~3個の置換基 ;

-  $OPO_3H$ 、 $NO_2$ 、シアノ、アジド、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NH(C_{1-6})$ アルキル又は $C(=NH)NHC(C_{1-6})$ アルキルから選択される置換基 ; 及び

- 以下 :

a)  $(C_{1-6})$ アルキル、 $(C_{3-7})$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ スピロシクロアルキル (任意にN、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有しうる) 、 $(C_{2-6})$ アルケニル、 $(C_{2-8})$ アルキニル、 $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-7})$ シクロアルキル (すべて任意に $R^{160}$ で置換されていてもよい) ;

b)  $OR^0$  ;

c)  $OC(O)R^0$  ;

d)  $SR^0$ 、 $SO_2R^C$ 、 $SO_2N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $SO_2N(R^{N2})C(O)R^C$ 又は $CON(R^{N2})SO_2R^C$  ;

e)  $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $N(R^{N2})COOR^C$ 、又は $N(R^{N2})SO_2R^C$  ;

f)  $N(R^{N2})COR^C$  ;

g)  $N(R^{N3})CON(R^{N2})R^{N1}$  ;

h)  $N(R^{N3})COCOR^C$ 、 $N(R^{N3})COCOOR^0$ 又は $N(R^{N3})COCON(R^{N2})R^{N1}$  ;

( $R^{N1}$ は定義どおり又はOH、O- $C_{1-4}$ -アルキル) ;

i)  $COR^0$  ;

j)  $COOR^0$  ;

k) テトラゾール又は $CON(R^{N2})R^{N1}$  ;

(前記 $R^{N1}$ 、 $R^C$ 及び/又は $R^0$ は任意に定義どおりの $R^{160}$ で置換されていてもよい) ;

から選択される1~3個の置換基 ;

から独立に選択される1~4個の置換基と定義され

$R^{160}$ はそれぞれ以下：

- 1、2又は3個のフッ素置換基；及び
  - テトラゾール、塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $CF_3$ 、 $COOR^{161}$ 、 $SO_3H$ 、 $SR^{161}$ 、 $SO_2R^{163}$ 、 $OR^{161}$ 、 $N(R^{162})_2$ 、 $SO_2N(R^{162})_2$ 、 $SO_2NR^{162}COR^{162}$ 、 $NR^{162}SO_2R^{163}$ 、 $NR^{162}COR^{162}$ 、又は $CON(R^{162})_2$  ( $R^{161}$ 、 $R^{163}$ 及び各 $R^{162}$ は、独立に( $C_{1-4}$ )アルキル、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル又は( $C_{1-3}$ )アルキル-( $C_{3-7}$ )シクロアルキルであり、かつ $R^{161}$ 及び各 $R^{162}$ はそれぞれ独立にHでもよく；或いは両 $R^{162}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している窒素と5、6若しくは7-員飽和ヘテロ環を形成している)から選択される置換基；
- から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義され；

$R^0$ 、 $R^C$ は、独立に( $C_{1-6}$ )アルキル、( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{1-4}$ )アルキル-( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{2-6}$ )アルケニル、アリール、Het、( $C_{1-4}$ )アルキル-アリール及び( $C_{1-4}$ )アルキル-Hetと定義され；かつ $R^0$ はHでもよく；

$R^{N1}$ は、独立にH、( $C_{1-6}$ )アルキル、( $C_{3-7}$ )シクロアルキル、( $C_{1-4}$ )アルキル-( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{2-6}$ )アルケニル、アリール、Het、( $C_{1-4}$ )アルキル-アリール、( $C_{1-4}$ )アルキル-Hetから選択され；或いは

$R^{N2}$ 、 $R^{N3}$ 、 $R^{N4}$ は、独立にH、 $CH_3$ 、( $C_{2-6}$ アルキル)、( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、( $C_{1-4}$ )アルキル-( $C_{3-6}$ )シクロアルキルであり；前記アルキル、シクロアルキル又はアルキルシクロアルキルは任意にヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、 $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、アミノ、 $-NH(C_{1-4}$ -アルキル)及び／又は $-N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ で置換されていてもよく；かつ前記 $CH_3$ は任意にハロゲン、カルボキシ又は $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；かつ

a) 基 $N(R^{N2})R^{N1}$ の場合、置換基 $R^{N2}$ と $R^{N1}$ が、或いは

b) 基 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ の場合、置換基 $R^{N3}$ と $R^{N1}$ が、又は $R^{N2}$ と $R^{N1}$ が、

一緒に共有結合して4-、5-、6-若しくは7-員飽和若しくは不飽和N-含有ヘテロ環又は8-、9-、10-若しくは11-員N-含有ヘテロ二環（それぞれさらにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有しうる）を形成していてもよく；

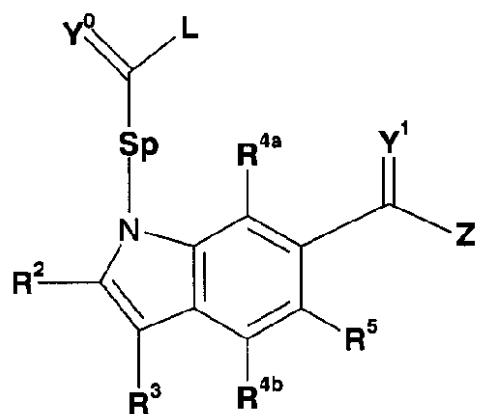
ここで、Hetは、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する4-、5-、6-若しくは7-員ヘテロ環又はO、N、及びSから選択される1～5個のヘテロ原子を有する8-、9-、10-若しくは11-員ヘテロ二環と定義される、

請求項1に記載の化合物、又はその塩。

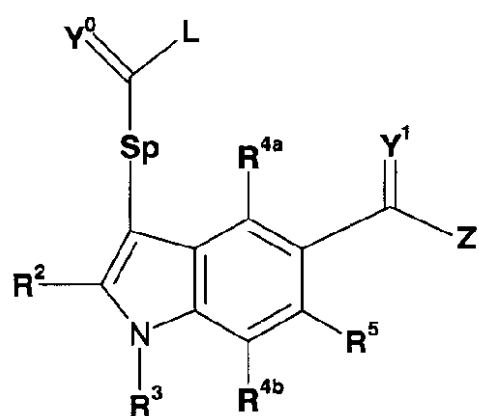
### 【請求項3】

下記式I.1～I.4の群から選択される請求項1に記載の化合物。

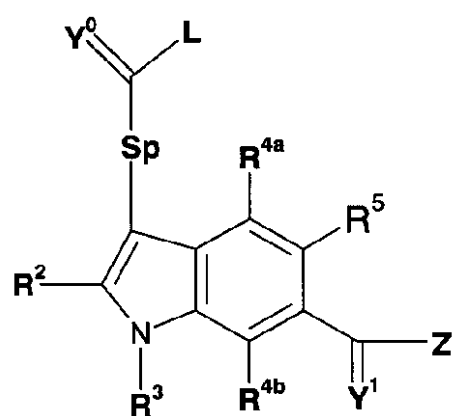
【化 8】



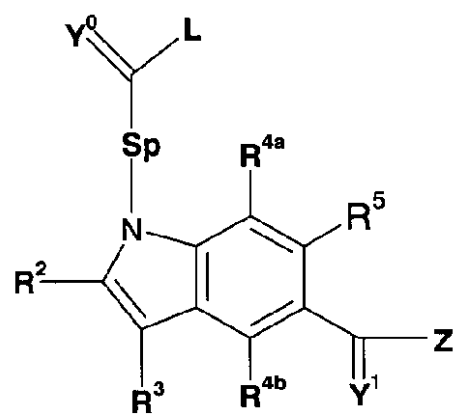
I.1



I.2



I.3



I.4

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^5$ 、 $L$ 、 $Y^0$ 、 $Y^1$ 、 $Z$ 及び $Sp$ は、請求項1で定義したとおりである。)

【請求項4】

式中、

Spが、 $-(CR^{51}R^{52})_{k1}-$ （ここで、

k1は1、2又は3であり；かつ

$R^{51}$ 、 $R^{52}$ は独立にH又は $(C_{1-3})$ アルキルであり；及び／又は

$R^{51}$ 、 $R^{52}$ が一緒に共有結合し、かつそれらが結合している炭素原子とシクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチル基を形成している）から選択されるスペーサー基である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

式中、 $Y^0$ がO又はSである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

式中、

Lが、 $C_{1-6}$ アルキル、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{2-6})$ アルケニルであり（すべて任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；

或いは $Y^0$ が $CR^{12}R^{13}$ の場合、LがHでもよく；

或いは $Y^0$ がOの場合、Lが $OR^C$ でもよく（ $R^C$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{60}$ 及び $R^C$ は、請求項1で定義したとおりである、

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

式中、

$Y^0$ がO、S又は $NR^{11}$ であり、かつ

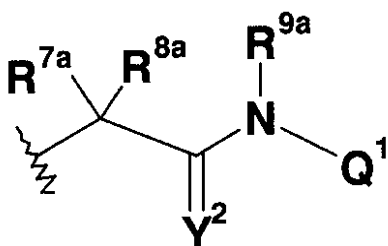
Lが $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 、又は $N(R^{N1})OR^0$ であり、

前記 $R^{N1}$ （ $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 及び／又は $R^{N3}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む）

、及び $R^C$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；或いは

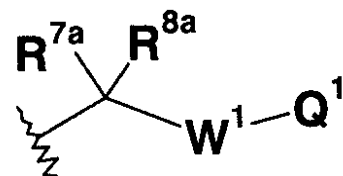
Lが $N(R^{5a})R^{6a}$ （ $R^{5a}$ は $R^{N2}$ と定義され、かつ $R^{6a}$ は下記式：

【化9】



又は $R^{6a}$ は下記式：

【化10】



（式中、 $R^{7a}$ 及び $R^{8a}$ はそれぞれ独立に $R^0$ と定義され（前記 $R^0$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい）；或いは

$R^{7a}$ と $R^{8a}$ と一緒に共有結合して第2（ $C_{3-7}$ ）シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する4、5-若しくは6-員ヘテロ環を形成し；かつ $R^{7a}$ 又は $R^{8a}$ のどちらかが $R^{5a}$ と共有結合して窒素-含有5-若しくは6-員ヘテロ環を形成してよく（前記シクロアルキル又はヘテロ環は任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい）；かつ

$W^1$ が、

a) 単結合；

b)  $-CH_2-$ ；

c)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ; 及び

d)  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ;

から選択され ;

$\text{Y}^2$  が O 又は S であり ;

$\text{R}^{9a}$  が  $\text{R}^0$  と定義され (前記  $\text{R}^0$  は任意に  $\text{R}^{60}$  で置換されていてもよい) ; 或いは

$\text{R}^{9a}$  が  $\text{R}^{7a}$  又は  $\text{R}^{8a}$  のどちらかと共有結合して 5-若しくは 6-員ヘテロ環を形成しており ;

$\text{Q}^1$  が、アリール、Het、 $(\text{C}_{1-6})$  アルキル-アリール、 $(\text{C}_{1-6})$  アルキル-Het、 $(\text{C}_{1-6})$  アルキル-CONH-アリール又は  $(\text{C}_{1-6})$  アルキル-CONH-Het (すべて任意に  $\text{R}^{60}$  で置換されていてもよい) である) であり ;

$\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{60}$ 、 $\text{R}^0$ 、 $\text{R}^C$ 、 $\text{R}^{N1}$ 、 $\text{R}^{N2}$ 、 $\text{R}^{N3}$ 、 $\text{R}^{N4}$ 、及び Het は、請求項 1 で定義したとおりである、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

式中、 $\text{Y}^1$  が O である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

式中、

Z が、

a)  $\text{OR}^0$  ;

c)  $\text{N}(\text{R}^{N2})\text{R}^{N1}$  ;

g)  $\text{NR}^{N2}-\text{SO}_2-\text{R}^C$  ;

h)  $\text{NR}^{N3}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{N2})\text{R}^{N1}$  ; 又は

i)  $\text{NR}^{N2}-\text{CO}-\text{R}^C$  ;

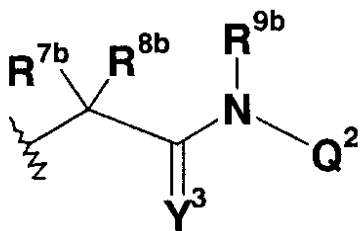
(ここで、 $\text{R}^0$  及び  $\text{R}^C$  は任意に  $\text{R}^{60}$  で置換されていてもよく ; かつ

前記  $\text{R}^{N1}$  ( $\text{R}^{N1}$  及び  $\text{R}^{N2}$  で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む) は任意に  $\text{R}^{60}$  で置換されていてもよい) ;

と定義され ;

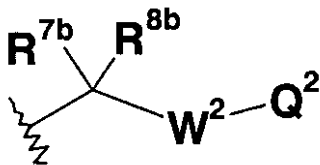
或いは Z が、 $\text{OR}^{6b}$  又は  $\text{N}(\text{R}^{5b})\text{R}^{6b}$  ( $\text{R}^{5b}$  は  $\text{R}^{N2}$  と定義され、かつ  $\text{R}^{6b}$  が下記式 :

【化 1 1】



又は  $\text{R}^{6b}$  が下記式 :

【化 1 2】



(式中、 $\text{R}^{7b}$ 、 $\text{R}^{8b}$ 、 $\text{Y}^3$ 、 $\text{R}^{9b}$ 、 $\text{W}^2$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{R}^{60}$ 、 $\text{R}^0$ 、 $\text{R}^C$ 、 $\text{R}^{N1}$ 、 $\text{R}^{N2}$  及び  $\text{R}^{N3}$  は、請求項 1 で定義したとおりである) である、

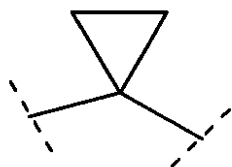
請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

式中、

Sp が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  及び下記式

【化 1 3】



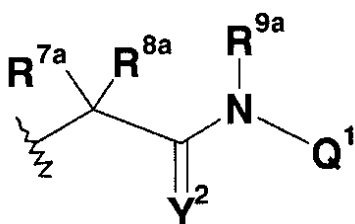
から選択されるスペーサー基であり；かつ

$Y^0$ が、O又はSであり；

Lが、 $N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N3}-NR^{N2}-CO-R^C$ 、 $NR^{N4}-NR^{N3}-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $NR^{N2}-SO_2-R^C$ 又は $N(R^{N1})OR^O$ であり、前記 $R^{N1}$  ( $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 及び／又は $R^{N3}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)、及び $R^C$ は、任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく；或いは

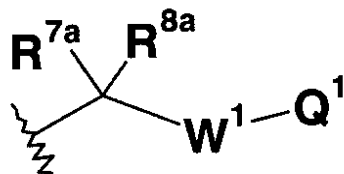
Lが、 $N(R^{5a})R^{6a}$  ( $R^{5a}$ は $R^{N2}$ と定義され、かつ $R^{6a}$ は下記式：

【化 1 4】



又は $R^{6a}$ は下記式：

【化 1 5】



であり；

$Y^1$ が、O又はSであり；

Zが、

a) $OR^O$ ；

c) $N(R^{N2})R^{N1}$ ；又は

g) $NR^{N2}-SO_2-R^C$ ；

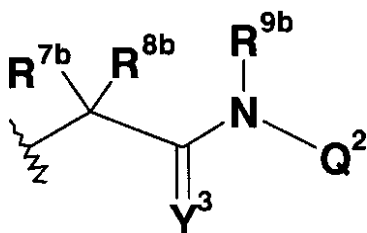
(ここで、 $R^O$ 及び $R^C$ は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよく、かつ

前記 $R^{N1}$  ( $R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ で形成されるいずれのヘテロ環又はヘテロ二環も含む)は任意に $R^{60}$ で置換されていてもよい)；

と定義され；或いは

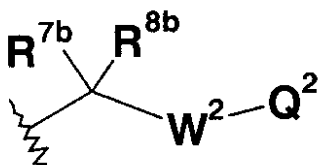
Zが、 $N(R^{5b})R^{6b}$  ( $R^{5b}$ は $R^{N2}$ と定義され、かつ $R^{6b}$ は下記式：

【化 1 6】



又は $R^{6b}$ は下記式：

## 【化 1 7】



であり；

ここで、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{60}$ 、 $R^O$ 、 $R^C$ 、 $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 、 $R^{N3}$ 、 $R^{N4}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $Y^2$ 及び $Y^3$ は、請求項 1 で定義したとおりである）である）である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 1】

式中、 $R^3$ がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル、或いは下記式：

## 【化 1 8】



から選択される基であり、

前記すべての基は置換されておらず、或いはフッ素、 $C_{1-3}$ アルキル又は $CF_3$ で置換されていてもよい、請求項 10 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

式中、 $R^{60}$ が、それぞれ以下：

- ハロゲンから選択される 1～3 個の置換基；
  - $NO_2$ 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び
  - 以下：
- a)  $(C_{1-4})$ アルキル、 $(C_{3-7})$ シクロアルキル、 $(C_{2-4})$ アルケニル、 $(C_{2-4})$ アルキニル、 $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-7})$ シクロアルキル（すべて任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい）；
- b)  $OR^O$ ；
- e)  $N(R^{N2})R^{N1}$ ；
- f)  $N(R^{N2})COR^C$ ；
- j)  $COOR^O$ ；
- k)  $CON(R^{N2})R^{N1}$ ；
- l) フェニル、Het、 $(C_{1-3})$ アルキルフェニル又は $(C_{1-3})$ アルキルHet（Hetはフラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロピラン、ピリジニル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、ホモピペリジン及びホモピペラジンから選択され、すべて任意に $R^{150}$ で置換されていてもよい）；

から選択される 1～3 個の置換基；

から独立に選択される 1～4 個の置換基と定義され、

前記 $R^{N1}$ 、 $R^C$ 及び／又は $R^O$ は、任意に、定義どおりの $R^{150}$ で置換されていてもよく、かつ $R^{150}$ 、 $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 、 $R^C$ 及び $R^O$ は、請求項 1 で定義したとおりである、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

式中、 $R^{150}$ が、以下：

- 1～3 個のフッ素-置換基；
- 塩素、臭素、ヨウ素、 $NO_2$ 、シアノ、アジドから選択される置換基；及び



- 以下：

a)  $(C_{1-3})$ アルキル、 $CF_3$ 、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル  
(すべて任意に $R^{160}$ で置換されていてもよい)；

b)  $OR^0$ ；

e)  $N(R^{N2})R^{N1}$ ；

f)  $N(R^{N2})COR^C$ ；

j)  $COOR^0$ ；

k)  $CON(R^{N2})R^{N1}$ ；

から選択される1～3個の置換基；

から独立に選択される1～4個の置換基と定義され、

前記 $R^{N1}$ 、 $R^C$ 及び／又は $R^0$ は、任意に、定義どおりの $R^{160}$ で置換されていてもよく；かつ $R^{160}$ 、 $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 、 $R^C$ 及び $R^0$ は、請求項1で定義したとおりである、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

#### 【請求項14】

式中、 $R^{160}$ が、以下：

- 1、2又は3個のフッ素置換基；及び

塩素、臭素、ヨウ素、CN、ニトロ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHCOC_3H_7$ 又は $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 及び $CON(CH_3)_2$ から選択される置換基；

から独立に選択される1、2又は3個の置換基と定義される、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

#### 【請求項15】

式中、 $R^0$ 及び $R^C$ が、それぞれ $(C_{1-4})$ アルキル、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、Het、 $(C_{1-3})$ アルキル-Het（すべて任意に定義どおりに置換されていてもよい）と定義され；かつ $R^0$ はHでもよく；

$R^{N1}$ が、H、 $(C_{1-4})$ アルキル、 $(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-6})$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、Het、 $(C_{1-3})$ アルキル-Hetであり；前記アルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、Het及びアルキル-Hetは、任意に、定義どおりに置換されていてもよく；或いは

$R^{N2}$ 、 $R^{N3}$ 、 $R^{N4}$ は、独立にH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルであり；すべて任意にフッ素、カルボキシ又はメトキシカルボニルで置換されていてもよく；及び／又は前記エチル、n-プロピル又はi-プロピルは任意にヒドロキシ、メチル、メトキシ、アミノ、 $-NH(CH_3)$ 及び／又は $-N(CH_3)_2$ で置換されていてもよく；かつ

a) 基 $N(R^{N2})R^{N1}$ の場合、置換基 $R^{N2}$ と $R^{N1}$ 、或いは

b) 基 $NR^{N3}-N(R^{N2})R^{N1}$ の場合、置換基 $R^{N3}$ と $R^{N1}$ 、又は $R^{N2}$ と $R^{N1}$ が、

一緒に共有結合して5-、6-若しくは7-員飽和ヘテロ環（O、N及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を有するしうる）を形成していてもよく、前記ヘテロ環は、任意に、定義どおりに置換されていてもよく；

Hetは、請求項1で定義したとおりである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

#### 【請求項16】

式中、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^5$ が、それぞれ独立にH、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、 $(C_{1-4})$ アルキル、 $CF_3$ 、 $(C_{1-4})$ アルコキシ、 $-O-(C_{3-7})$ シクロアルキル、 $-O-(C_{1-3})$ アルキル- $(C_{3-7})$ シクロアルキル、 $-O$ -アリール、 $-O-(C_{1-3})$ アルキル-アリール、 $-O$ -Het、 $-O-(C_{1-3})$ アルキル-Het、 $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $COR^0$ 、 $NR^{N2}COR^C$ 、 $CONR^{N2}R^{N1}$ 、又は $NR^{N3}CONR^{N1}R^{N2}$ であり、

前記アルキル及びアルコキシ基はすべてフッ素で一-、二-又は三置換されていてもよく、或いは塩素又は臭素で一置換されていてもよく；かつ

$R^0$ 、 $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 、 $R^{N3}$ 及びHetは、請求項1で定義したとおりである、請求項1～15のい

ずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

HCV感染症の治療又は予防用医薬組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる担体とを含んでなる組成物。

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 P 1/16 (2006.01)    | A 6 1 P 1/16    |             |
| C 0 7 D 417/04 (2006.01)  | C 0 7 D 417/04  |             |
| A 6 1 K 31/427 (2006.01)  | A 6 1 K 31/427  |             |
| C 0 7 D 405/14 (2006.01)  | C 0 7 D 405/14  |             |
| A 6 1 K 31/4545 (2006.01) | A 6 1 K 31/4545 |             |
| A 6 1 K 31/551 (2006.01)  | A 6 1 K 31/551  |             |
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 |             |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |             |
| A 6 1 K 31/541 (2006.01)  | A 6 1 K 31/541  |             |
| A 6 1 K 31/4725 (2006.01) | A 6 1 K 31/4725 |             |
| C 0 7 D 413/14 (2006.01)  | C 0 7 D 413/14  |             |
| C 0 7 D 409/14 (2006.01)  | C 0 7 D 409/14  |             |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K 31/506  |             |
| A 6 1 K 31/496 (2006.01)  | A 6 1 K 31/496  |             |
| A 6 1 K 31/428 (2006.01)  | A 6 1 K 31/428  |             |
| C 0 7 D 417/14 (2006.01)  | C 0 7 D 417/14  |             |
| C 0 7 D 513/04 (2006.01)  | C 0 7 D 513/04  | 3 3 1       |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01)   | A 6 1 K 45/00   |             |
| C 0 7 B 61/00 (2006.01)   | C 0 7 B 61/00   | 3 0 0       |

|         |         |         |      |      |      |       |       |         |  |
|---------|---------|---------|------|------|------|-------|-------|---------|--|
| (72)発明者 | ボーリユー   | ピエール    | ルイ   |      |      |       |       |         |  |
|         | カナダ     | エイチ7エス  | 2ジ-5 | ケベック | ラヴァル | キュナール | ストリート | 2 1 0 0 |  |
| (72)発明者 | ブロシュ    | クリスティアン |      |      |      |       |       |         |  |
|         | カナダ     | エイチ7エス  | 2ジ-5 | ケベック | ラヴァル | キュナール | ストリート | 2 1 0 0 |  |
| (72)発明者 | シャボー    | カトリーヌ   |      |      |      |       |       |         |  |
|         | カナダ     | エイチ7エス  | 2ジ-5 | ケベック | ラヴァル | キュナール | ストリート | 2 1 0 0 |  |
| (72)発明者 | ジョリクール  | エリック    |      |      |      |       |       |         |  |
|         | カナダ     | エイチ7エス  | 2ジ-5 | ケベック | ラヴァル | キュナール | ストリート | 2 1 0 0 |  |
| (72)発明者 | カワイ     | ステファン   |      |      |      |       |       |         |  |
|         | カナダ     | エイチ7エス  | 2ジ-5 | ケベック | ラヴァル | キュナール | ストリート | 2 1 0 0 |  |
| (72)発明者 | ブパール    | マルク     | アンドレ |      |      |       |       |         |  |
|         | カナダ     | エイチ7エス  | 2ジ-5 | ケベック | ラヴァル | キュナール | ストリート | 2 1 0 0 |  |
| (72)発明者 | ツァントリゾス | ユーラ     | エス   |      |      |       |       |         |  |
|         | カナダ     | エイチ7エス  | 2ジ-5 | ケベック | ラヴァル | キュナール | ストリート | 2 1 0 0 |  |

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB04 BB07 BB09 CC22 CC29 CC51 CC54  
 CC62 CC67 CC75 CC81 CC82 CC92 CC94 DD06 EE01  
 4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13 FF05 GG06 GG07 HH08 UU01  
 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA751 ZB331 ZC201 ZC751  
 4C086 AA01 AA03 BC13 BC17 BC21 BC30 BC42 BC50 BC54 BC73  
 BC84 BC85 BC88 CB27 GA02 GA04 GA07 GA10 GA12 MA01  
 MA04 NA14 ZA75 ZB33 ZC20  
 4H039 CA29 CA42 CD20