

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7307412号  
(P7307412)

(45)発行日 令和5年7月12日(2023.7.12)

(24)登録日 令和5年7月4日(2023.7.4)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53
A 6 1 K 31/5383(2006.01)	A 6 1 K 31/5383
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12

請求項の数 25 (全140頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-527567(P2020-527567)	(73)特許権者	504173471 国立大学法人北海道大学 北海道札幌市北区北8条西5丁目
(86)(22)出願日	令和1年6月26日(2019.6.26)	(73)特許権者	000001926 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(86)国際出願番号	PCT/JP2019/025312	(74)代理人	100113789 弁理士 杉田 健一
(87)国際公開番号	WO2020/004443	(74)代理人	100209598 弁理士 渡部 秀昭
(87)国際公開日	令和2年1月2日(2020.1.2)	(72)発明者	石井 秋宏 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立 大学法人北海道大学内
審査請求日	令和4年5月13日(2022.5.13)	(72)発明者	佐藤 彰彦
(31)優先権主張番号	特願2018-122467(P2018-122467)		
(32)優先日	平成30年6月27日(2018.6.27)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		

最終頁に続く

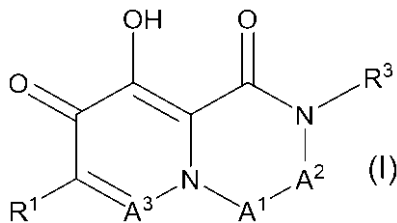
(54)【発明の名称】 多環性カルバモイルピリドン誘導体含有するアレナウイルス増殖阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>は、-Z<sup>X</sup>-C(=O)-O-R<sup>X15</sup>、  
-Z<sup>X</sup>-C(=O)-N(R<sup>X9</sup>)(R<sup>X10</sup>)、または  
-Z<sup>X</sup>-N(R<sup>X14</sup>)-C(=O)-O-R<sup>X15</sup>

(ここで、R<sup>X9</sup>、R<sup>X14</sup>、およびR<sup>X15</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群Eで置換されていてもよいアルキル、置換基群Eで置換されていてもよいアルケニル、または置換基群Eで置換されていてもよいアルキニルであり；R<sup>X10</sup>は、水素原子、置換基群Eで置換されていてもよいアルキル、置換基群Eで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Eで置換されていてもよいアルキニル、または置換基群Eで置換されていてもよ

いアルキルオキシであり； $Z^X$ は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンであり；  
 ；ならびに

$R^{X9}$ および $R^{X10}$ は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよい)であり；

$A^3$ は、 $CR^2$ またはNであり；

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシであり；

$R^3$ は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されて

10

20

いてもよい複素環オキシカルボニル、  
 $-Z^Z-N(R^{Z1})-SO_2-R^{Z2}$ 、  
 $-Z^Z-N(R^{Z3})-C(=O)-R^{Z4}$ 、  
 $-Z^Z-N(R^{Z5})-C(=O)-O-R^{Z6}$ 、  
 $-Z^Z-C(=O)-N(R^{Z7})(R^{Z8})$ 、  
 $-Z^Z-N(R^{Z9})(R^{Z10})$ 、  
 $-Z^Z-SO_2-R^{Z11}$ 、または  
 $-Z^Z-N(R^{Z12})-O-C(=O)-R^{Z13}$

(ここで、 $R^{Z1}$ 、 $R^{Z3}$ 、 $R^{Z4}$ 、 $R^{Z5}$ 、 $R^{Z6}$ 、 $R^{Z7}$ 、 $R^{Z8}$ 、 $R^{Z9}$ 、 $R^{Z10}$ 、 $R^{Z12}$ 、および $R^{Z13}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

30

$R^{Z2}$ および $R^{Z11}$ は、それぞれ独立して、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

40

$R^{Z7}$ および $R^{Z8}$ は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^Z$ は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである)であり；

a)  $A^1$ および $A^2$ は、いずれか一方が $CR^5R^6$ 、ならびに他方が $NR^7$ であるか、または

b)  $A^1$ が $CR^8R^9$ 、および $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ であり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシ、シアノ、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキ

50

ルオキシカルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

-  $Z^V - S - R^{V1}$ 、

-  $Z^V - S (= O) - R^{V2}$ 、

-  $Z^V - SO_2 - R^{V3}$ 、

-  $C (= O) - C (= O) - R^{V4}$ 、

-  $C (= O) - N (R^{V5}) (R^{V6})$

-  $Z^V - N (R^{V7}) - C (= O) - O - R^{V8}$ 、または

-  $Z^V - N (R^{V9}) - C (= O) - R^{V10}$

(ここで、 $R^{V1}$ 、 $R^{V4}$ 、 $R^{V5}$ 、 $R^{V6}$ 、 $R^{V7}$ 、 $R^{V8}$ 、 $R^{V9}$ 、および  $R^{V10}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{V2}$  および  $R^{V3}$  はそれぞれ独立して、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、  
 $R^{V5}$  および  $R^{V6}$  は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^V$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり、

$R^5$  および  $R^6$  は、隣接する原子と一緒になって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^8$  および  $R^9$  は、隣接する原子と一緒になって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、隣接する原子と一緒になって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく；

1)  $A^1$  が  $CR^5R^6$ 、および  $A^2$  が  $NR^7$  の場合、

$R^5$  および  $R^7$  は一緒になって結合を形成していてもよく、 $R^5$  および  $R^7$  は、隣接する原子と一緒になって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは、

$R^3$  と  $R^7$  は隣接する原子と一緒になって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、

2)  $A^1$  が  $NR^7$ 、および  $A^2$  が  $CR^5R^6$  の場合、

$R^7$  および  $R^5$  は一緒になって結合を形成していてもよく、 $R^7$  および  $R^5$  は、隣接する原子と一緒になって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは、

10

20

30

40

50

$R^3$  と  $R^6$  は隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、または

3)  $A^1$  が  $C R^8 R^9$ 、および  $A^2$  が  $C R^{10} R^{11}$  の場合、

$R^8$  および  $R^{10}$  は、一緒にあって結合を形成していてもよく、または  $R^8$  および  $R^{10}$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは  $R^3$  および  $R^{11}$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよい；

10

但し、以下の c) ならびに d) である場合を除く

c)  $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  が、いずれも水素原子である場合。

d)  $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および  $R^{11}$  が、いずれも水素原子である場合。；

置換基群 A：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ；

20

置換基群 B：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、炭素環アルキルオキシ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキルチオ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルチオ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキルオキシアルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルオキシアルキル；

30

置換基群 E：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニル、およびアルキルスルホニル；

40

置換基群 F：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキルオキシ、アルキルチオ、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ) で示される化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

50

## 【請求項 2】

a)  $A^1$  および  $A^2$  のいずれか一方が  $CR^5R^6$ 、ならびに他方が  $NR^7$  であるか、  
または

b)  $A^1$  が  $CR^8R^9$ 、および  $A^2$  が  $CR^{10}R^{11}$  であり、  
 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および  $R^{11}$  が、それぞれ独立して、水素原子、  
カルボキシ、シアノ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換さ  
れていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 F  
で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキ  
ルオキシカルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換  
されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシアル  
キル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 B で置換されてい  
てもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、置換  
基群 B で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素  
環オキシアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 B で  
置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

-  $Z^V - S - R^{V1}$ 、

-  $Z^V - S (=O) - R^{V2}$ 、

-  $Z^V - SO_2 - R^{V3}$ 、

-  $C (=O) - C (=O) - R^{V4}$ 、

-  $C (=O) - N (R^{V5}) (R^{V6})$

-  $Z^V - N (R^{V7}) - C (=O) - O - R^{V8}$ 、または

-  $Z^V - N (R^{V9}) - C (=O) - R^{V10}$

(ここで、 $R^{V1}$ 、 $R^{V4}$ 、 $R^{V5}$ 、 $R^{V6}$ 、 $R^{V7}$ 、 $R^{V8}$ 、 $R^{V9}$ 、および  $R^{V10}$  は、  
それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F  
で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置  
換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環  
式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換され  
ていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{V2}$  および  $R^{V3}$  はそれぞれ独立して、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置  
換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキ  
ニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよ  
い複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で  
置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{V5}$  および  $R^{V6}$  は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならび  
に

$Z^V$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり、

$R^5$  および  $R^6$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭素  
環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環も  
しくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^8$  および  $R^9$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭素  
環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環も  
しくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭  
素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環  
もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよい；

ただし、 $A^1$  が  $CR^5R^6$ 、および  $A^2$  が  $NR^7$  の場合は、請求項 1 記載の 1) ではなく、  
 $A^1$  が  $NR^7$ 、および  $A^2$  が  $CR^5R^6$  の場合、請求項 1 記載の 2) ではなく、 $A^1$  が  $CR^8R^9$ 、  
および  $A^2$  が  $CR^{10}R^{11}$  の場合、請求項 1 記載の 3) ではない、請求項 1 記載  
の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

## 【請求項 3】

10

20

30

40

50

$A^1$ が $CR^8R^9$ であり、 $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ である、請求項1または2記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

【請求項4】

$A^1$ が $NR^7$ であり、 $A^2$ が $CR^5R^6$ である、請求項1または2記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

【請求項5】

$A^1$ が $CR^5R^6$ であり、 $A^2$ が $NR^7$ である、請求項1または2記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

【請求項6】

$R^9$ および $R^{11}$ がそれぞれ独立して水素原子、または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルであり、

10

$R^8$ および $R^{10}$ のいずれか一方が、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Bで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Bで置換されていてもよい複素環アルキルであり、ならびに、他方が水素原子、または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

【請求項7】

$R^5$ および $R^7$ のいずれか一方が、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Bで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Bで置換されていてもよい複素環アルキルであり、他方が水素原子であり、ならびに $R^6$ が水素原子または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルである、請求項1、2、4および5のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

20

【請求項8】

$R^7$ が、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Bで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Bで置換されていてもよい複素環アルキルであり、 $R^5$ が水素原子であり、ならびに $R^6$ が水素原子または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルである、請求項4記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

30

【請求項9】

$R^1$ がカルボキシである、請求項1～8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

【請求項10】

$R^2$ が水素原子またはアルキルである、請求項1～9のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

【請求項11】

$R^3$ が置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシアルキルである、請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

40

【請求項12】

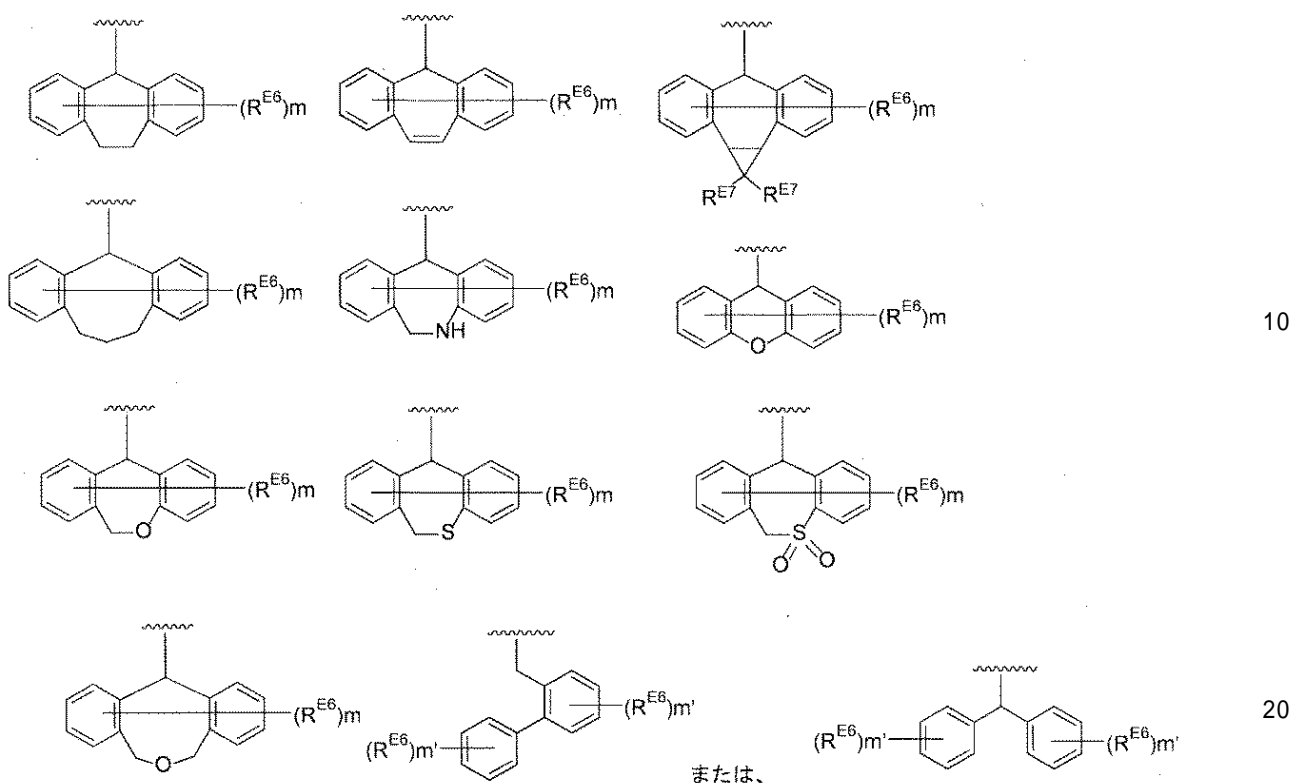
$A^3$ が、 $CR^2$ である、請求項1～11のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

【請求項13】

$A^1$ および $A^2$ のいずれか一方が $CR^5R^6$ であり、他方が $NR^7$ である場合、 $R^5$ または $R^7$ のいずれかが以下に示される基であり、 $A^1$ が $CR^8R^9$ であり、 $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ である場合は、 $R^8$ または $R^{10}$ のいずれかが以下に示される基である：

50

## 【化 2】



(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり、 $R^{E7}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたはアルキルであり；

$m$ は、それぞれ独立して、0～7の整数であり、 $m'$ は、それぞれ独立して、0～4の整数であり、置換基群Aは請求項1と同意義である)

請求項1～12のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

## 【請求項14】

$A^3$ が、 $CR^2$ であり； $R^1$ がカルボキシであり； $R^2$ が水素原子であり； $R^3$ が置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり；

a)  $A^1$ が $NR^7$ 、 $A^2$ が $CR^5R^6$ であるか、または

b)  $A^1$ が $CR^8R^9$ 、 $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ であり；

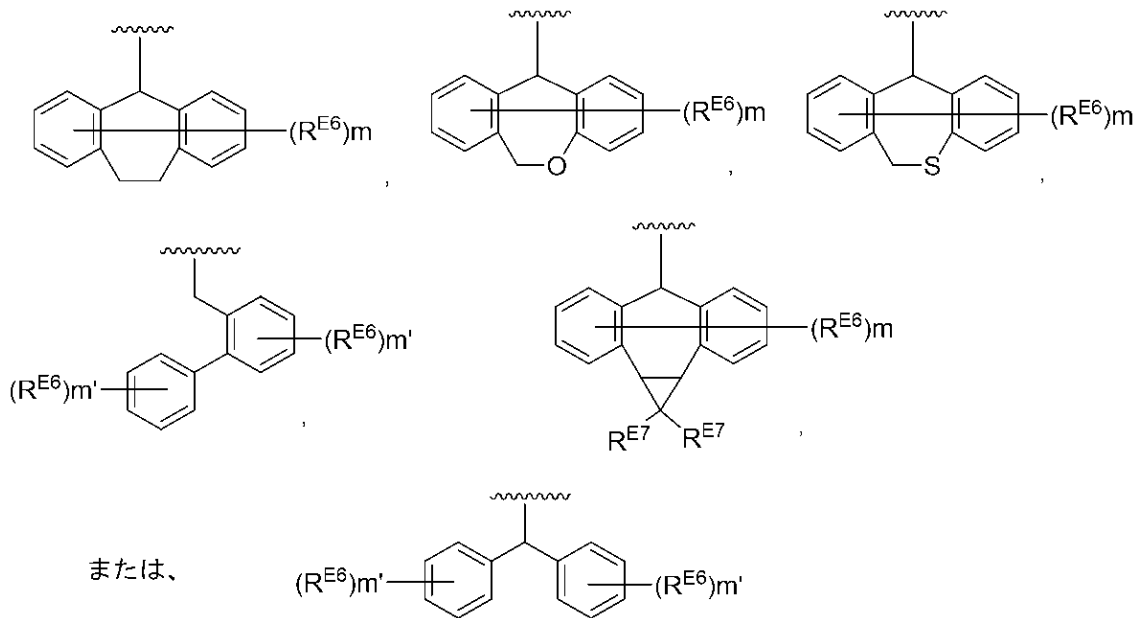
$R^5$ および $R^6$ がそれぞれ独立して、水素原子、またはアルキルオキシもしくはアルキルチオで置換されていてもよいアルキルであり； $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ が水素原子であり； $R^7$ または $R^8$ が以下に示される基：

30

40

50

## 【化3】



10

(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり； $R^{E7}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたはアルキルであり；  
 $m$ は、それぞれ独立して、0～7の整数であり、 $m'$ は、それぞれ独立して、0～4の整数であり、置換基群Aは請求項1と同意義である)

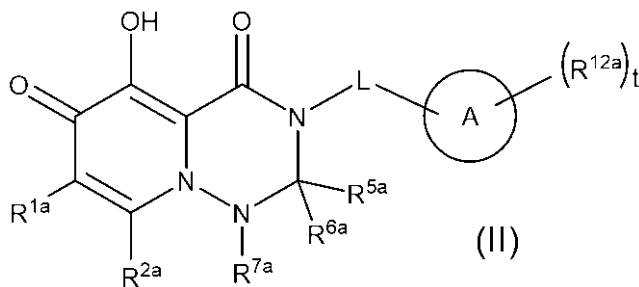
20

である、請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

## 【請求項15】

式(II)：

## 【化4】



30

(式中、

$R^{1a}$ は、 $-Z^X-C(=O)-O-R^{X15}$ 、  
 $-Z^X-C(=O)-N(R^{X9})(R^{X10})$ 、または  
 $-Z^X-N(R^{X14})-C(=O)-O-R^{X15}$

40

(ここで、 $R^{X9}$ 、 $R^{X14}$ 、および $R^{X15}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群Eで置換されていてもよいアルキル、置換基群Eで置換されていてもよいアルケニル、または置換基群Eで置換されていてもよいアルキニルであり； $R^{X10}$ は、水素原子、置換基群Eで置換されていてもよいアルキル、置換基群Eで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Eで置換されていてもよいアルキニル、または置換基群Eで置換されていてもよいアルキルオキシであり； $Z^X$ は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンであり；

；ならびに  
 $R^{X9}$ および $R^{X10}$ は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよい)であり；

$R^{2a}$ は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換基群Fで置換さ

50



れていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、または置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシであり；

- L - は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$  - または単結合であり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルまたは置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシであり；

n は、1 ~ 4 の整数であり；

環 A は、非芳香族炭素環、芳香族炭素環、非芳香族複素環、または芳香族複素環であり；

$R^{12a}$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキシ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、またはアルキルスルホニルアミノであり；

t は、0 ~ 4 の整数であり；

$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニルであり；

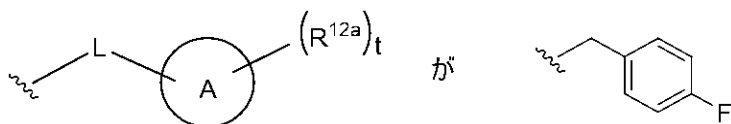
$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく；

$R^{7a}$  は、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニルであり；

置換基群 A、B、E、および F は、請求項 1 と同意義であり；

ただし、(i)

【化 5】



であるとき、 $R^{7a}$  は、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基であり；

(ii) 以下に示される化合物を除く。

10

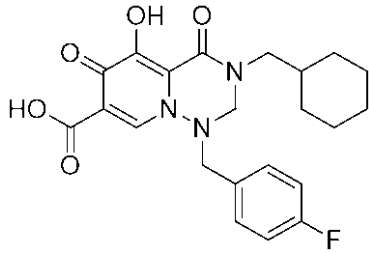
20

30

40

50

【化 6】



)で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

10

【請求項 1 6】

環 A が、3 ~ 5 員非芳香族炭素環である、請求項 1 5 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 1 7】

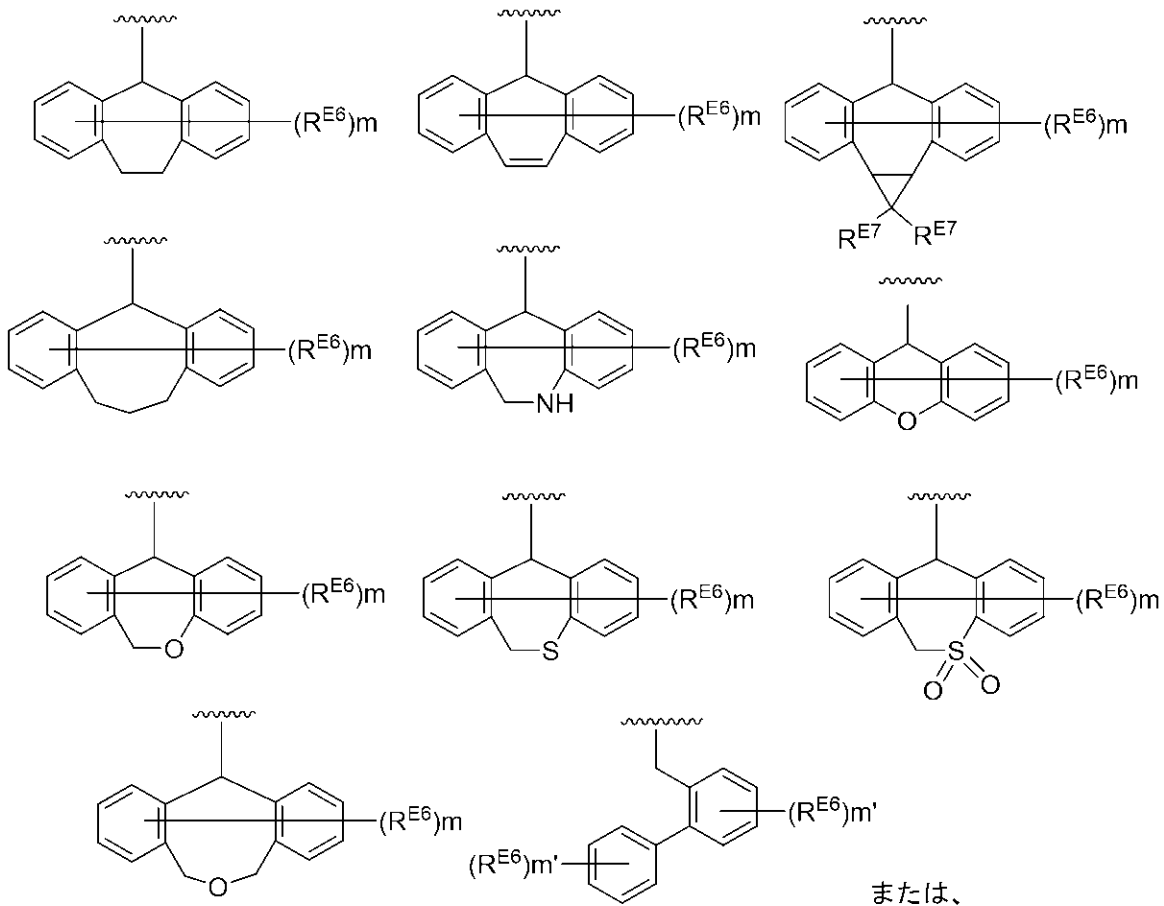
R<sup>7a</sup> が、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基である、請求項 1 5 または 1 6 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項 1 8】

R<sup>7a</sup> が、以下に示される基：

【化 7】

20



30

40

50

(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり； $R^{E7}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたはアルキルであり；mは、それぞれ独立して、0～7の整数であり、m'は、それぞれ独立して、0～4の整数であり、置換基群Aは請求項1と同意義である)

である、請求項15～17のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項19】

$R^{1a}$ が、カルボキシである、請求項15～18のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

【請求項20】

化合物II-001、II-002、II-003、III-010、III-013、III-016、III-017、III-021、III-028、III-029、III-031、III-032、III-033、III-034、III-035、およびIII-036から選択される化合物、またはその製薬上許容される塩。

10

【請求項21】

請求項15～20のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する、医薬組成物。

【請求項22】

請求項15～20のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する、アレナウイルス増殖阻害剤。

【請求項23】

化合物I-004、I-005、I-006、I-019、I-020、I-021、I-022、I-023、I-024、I-025、I-026、I-027、I-028、I-074、I-077、I-078、I-081、II-003、III-013、III-016、III-017、III-021、III-028、III-029、III-031、III-032、III-034、およびIII-036から選択される化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する、請求項1記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

20

【請求項24】

請求項1～14、22および23のいずれかに記載のラッサウイルス増殖阻害剤。

【請求項25】

ラッサ熱、アルゼンチン出血熱、ポリビア出血熱、ブラジル出血熱、および/またはベネズエラ出血熱の予防および/または治療のための、請求項1～20および23のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アレナウイルス増殖阻害活性を示す多環性カルバモイルピリドン誘導体、および/またはアレナウイルス増殖阻害活性を示す多環性カルバモイルピリドン誘導体を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

アフリカ大陸、南米大陸を中心に発生しているウイルス出血熱には、エボラウイルス感染症を含むフィロウイルス感染症、クリミアコンゴ出血熱を含むブニヤウイルス感染症、ラッサ熱、南米出血熱を含むアレナウイルス感染症などがある。これらの病原体は、コウモリ、齧歯類動物、ダニなどが保有している人獣共通感染症ウイルスである。齧歯類動物は、人類の生活圏と重なって生息していること、様々な病原体を保有していることから、人類の脅威となる人獣共通感染症の自然宿主となっている。ウイルス出血熱は、ウイルスに自然宿主である齧歯類等と接触すること、ウイルスを媒介する昆虫に刺されることよりウイルスに感染し、体内でのウイルス増殖に伴う炎症反応により血小板が減少し全身の組織から出血、もしくは、多臓器不全状態に陥ることにより死に至る感染症である。致死率

40

50

は各ウイルスで異なるが、重症化した場合、10～70%の高い致死率を有する。

【0003】

アレナウイルス科のウイルスは、分子遺伝学的に分類されており、アフリカ大陸をはじめとする旧大陸で報告されている旧世界アレナウイルス、および、南アメリカ大陸で南米出血熱の病原体となっている新世界アレナウイルスに大別される（非特許文献1）。旧世界アレナウイルスとしては、ラッサ熱の原因であるラッサウイルスの他に、ルジョウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（LCMV：lymphocytic choriomeningitis virus）（非引用文献2～4）などがある。新世界アレナウイルスとしては、アルゼンチン出血熱の原因であるフニンウイルス、ボリビア出血熱の原因ウイルスであるマチュポウイルス、ブラジル出血熱の原因ウイルスであるサビアウイルス、ベネズエラ出血熱の原因ウイルスであるグアナリトウイルスなどがある。

10

アレナウイルスの主な感染経路は、ウイルス保有齧歯類の排泄物、唾液、血液との接触である。潜伏期間は1～2週間であり、風邪のような初期症状から、3～4日後には衰弱し、重症例では高熱、出血（吐血、下血）がみられ、致死率は30%を超える。ラッサウイルスの流行地域では毎年数10万人のヒトがラッサウイルスに感染し、多くの患者が発生している。流行地以外の地域で発生したラッサ熱患者も報告されており、その多くはヨーロッパで発生している。その他、米国、日本でも輸入感染例としてのラッサ熱患者が確認されている。ラッサウイルスに対するワクチンは開発されていない。アルゼンチン出血熱の原因であるフニンウイルスは、主に農業従事者を中心に年間数千人の感染者を出していたが、現在では、弱毒化ワクチンの定期接種、農作業の改善により、感染者は減少傾向にある。

20

これらの感染症に対して、抗ウイルス薬としては、広くウイルスに作用する核酸アナログであるリバビリンが唯一使われている。ラッサ熱発症の発症初期にリバビリンを大量に静脈投与することで、死亡率の改善が報告されているが、他の多くのウイルスでは治療薬もなく、リバビリンの有効性に関しては、未だはっきりした結論は出ていない。また、日本国内では、リバビリンの静脈投与は承認されていない。これらのウイルスに幅広く効果を示す抗ウイルス薬があれば、感染者の治療だけでなく、世界的な大流行の予防の観点からも有用であることから、これらのウイルスに対する治療薬の開発が要望されている。

【0004】

特許文献1～4等には、多環性カルバモイルピリドン誘導体が報告されているが、アレナウイルス増殖阻害活性に関する記載はされていない。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】国際公開第2010/147068号

国際公開第2012/039414号

国際公開第2016/005330号

特開2019-59697（JP2019-59697）

【非特許文献】

【0006】

【文献】*Veterinary Microbiology*. 2010, 140(3-4): 213-220.

*Journal of Virology*. 2011, 85(7), 3172-3178.

*Antiviral Research*, 2011, 92(2), 125-138.

*Journal of Virology*. 2007, 81(15), 7960-7973.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、抗ウイルス作用、特にアレナウイルスの増殖抑制活性を有する化合物、および/または該化合物を含有する医薬を提供することである。本発明は好ましくは、

40

50

旧世界アレナウイルス（例：ラッサウイルス、ルジヨウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス等）および/または新世界アレナウイルス（例：フニンウイルス等）の増殖抑制活性を有する化合物、および/または該化合物を含有する医薬を提供する。より好ましくは、ラッサウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、および/またはフニンウイルスの増殖抑制活性を有する化合物、および/または該化合物を含有する医薬を提供する。

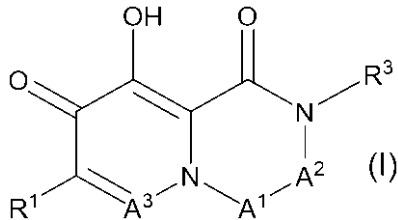
【課題を解決するための手段】

【0008】

（項目1）

式（I）：

【化1】



（式中、

$R^1$  は、 $-Z^X - C(=O) - O - R^{X15}$ 、  
 $-Z^X - C(=O) - N(R^{X9})(R^{X10})$ 、または  
 $-Z^X - N(R^{X14}) - C(=O) - O - R^{X15}$

（ここで、 $R^{X9}$ 、 $R^{X14}$ 、および  $R^{X15}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 E で置換されていてもよいアルキル、置換基群 E で置換されていてもよいアルケニル、または置換基群 E で置換されていてもよいアルキニルであり； $R^{X10}$  は、水素原子、置換基群 E で置換されていてもよいアルキル、置換基群 E で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 E で置換されていてもよいアルキニル、または置換基群 E で置換されていてもよいアルキルオキシであり； $Z^X$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンであり；

ならびに  
 $R^{X9}$  および  $R^{X10}$  は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよい）であり；

$A^3$  は、 $CR^2$  または N であり；

$R^2$  は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、または置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシであり；

$R^3$  は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されて

いてもよい複素環オキシカルボニル、  
 $-Z^Z - N(R^{Z1}) - SO_2 - R^{Z2}$ 、

10

20

30

40

50

-  $Z^Z - N(R^Z 3) - C(=O) - R^Z 4$ 、  
 -  $Z^Z - N(R^Z 5) - C(=O) - O - R^Z 6$ 、  
 -  $Z^Z - C(=O) - N(R^Z 7)(R^Z 8)$ 、  
 -  $Z^Z - N(R^Z 9)(R^Z 10)$ 、  
 -  $Z^Z - SO_2 - R^Z 11$ 、または  
 -  $Z^Z - N(R^Z 12) - O - C(=O) - R^Z 13$

(ここで、 $R^Z 1$ 、 $R^Z 3$ 、 $R^Z 4$ 、 $R^Z 5$ 、 $R^Z 6$ 、 $R^Z 7$ 、 $R^Z 8$ 、 $R^Z 9$ 、 $R^Z 10$ 、 $R^Z 12$ 、および $R^Z 13$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、 $R^Z 2$  および  $R^Z 11$  は、それぞれ独立して、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、 $R^Z 7$  および  $R^Z 8$  は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^Z$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり；

a)  $A^1$  および  $A^2$  は、いずれか一方が  $CR^5 R^6$ 、ならびに他方が  $NR^7$  であるか、または

b)  $A^1$  が  $CR^8 R^9$ 、および  $A^2$  が  $CR^{10} R^{11}$  であり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および  $R^{11}$  は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシ、シアノ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

-  $Z^V - S - R^V 1$ 、  
 -  $Z^V - S(=O) - R^V 2$ 、  
 -  $Z^V - SO_2 - R^V 3$ 、  
 -  $C(=O) - C(=O) - R^V 4$ 、  
 -  $C(=O) - N(R^V 5)(R^V 6)$   
 -  $Z^V - N(R^V 7) - C(=O) - O - R^V 8$ 、または  
 -  $Z^V - N(R^V 9) - C(=O) - R^V 10$

(ここで、 $R^V 1$ 、 $R^V 4$ 、 $R^V 5$ 、 $R^V 6$ 、 $R^V 7$ 、 $R^V 8$ 、 $R^V 9$ 、および  $R^V 10$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^V 2$  および  $R^V 3$  はそれぞれ独立して、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよ

10

20

30

40

50

い複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^V5$  および  $R^V6$  は、隣接する原子と一緒にになって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^V$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり、

$R^5$  および  $R^6$  は、隣接する原子と一緒にになって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^8$  および  $R^9$  は、隣接する原子と一緒にになって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、隣接する原子と一緒にになって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

1)  $A^1$  が  $CR^5R^6$ 、および  $A^2$  が  $NR^7$  の場合、

$R^5$  および  $R^7$  は一緒にになって結合を形成していてもよく、 $R^5$  および  $R^7$  は、隣接する原子と一緒にになって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは、

$R^3$  と  $R^7$  は隣接する原子と一緒にになって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、

2)  $A^1$  が  $NR^7$ 、および  $A^2$  が  $CR^5R^6$  の場合、

$R^7$  および  $R^5$  は一緒にになって結合を形成していてもよく、 $R^7$  および  $R^5$  は、隣接する原子と一緒にになって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは、

$R^3$  と  $R^6$  は隣接する原子と一緒にになって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、または

3)  $A^1$  が  $CR^8R^9$ 、および  $A^2$  が  $CR^{10}R^{11}$  の場合、

$R^8$  および  $R^{10}$  は、一緒にになって結合を形成していてもよく、または  $R^8$  および  $R^{10}$  は、隣接する原子と一緒にになって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは  $R^3$  および  $R^{11}$  は、隣接する原子と一緒にになって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよい；

但し、以下の c) ならびに d) である場合を除く

c)  $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  が、いずれも水素原子である場合。

d)  $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および  $R^{11}$  が、いずれも水素原子である場合。；

置換基群 A : ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アル

10

20

30

40

50

キルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ；  
置換基群 B：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、  
ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、  
ヒドロシキアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、炭素環アルキルオキシ、  
複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオ  
キシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ  
カルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボ  
ニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、置換基群 A で置換されていても  
よい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換され  
ていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、置換  
基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい  
複素環アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキルチオ、置換基  
群 A で置換されていてもよい複素環アルキルチオ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素  
環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群 A  
で置換されていてもよい炭素環アルキルオキシアルキル、および置換基群 A で置換されて  
いてもよい複素環アルキルオキシアルキル；

10

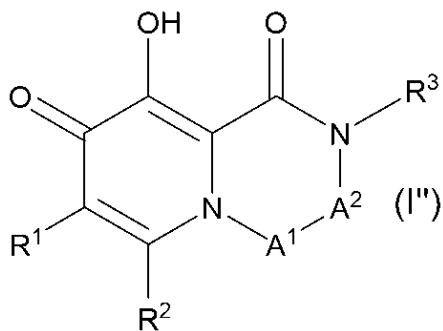
置換基群 E：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボニル、  
アルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニル、  
およびアルキルスルホニル；

置換基群 F：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、  
ニトロ、アルキルオキシ、アルキルチオ、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式  
基、炭素環アルキルオキシ、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアル  
キルオキシ、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニル  
オキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ  
、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカル  
ボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ )  
で示される化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有する  
アレナウイルス増殖阻害剤。

20

(項目 1') 式 (I') ) :

【化 2】



30

(式中、

R<sup>1</sup> は、カルボキシ、

- Z<sup>X</sup> - C(=O) - N(R<sup>X9</sup>)(R<sup>X10</sup>)、または

- Z<sup>X</sup> - N(R<sup>X14</sup>) - C(=O) - O - R<sup>X15</sup>、

(ここで、R<sup>X9</sup>、R<sup>X10</sup>、R<sup>X14</sup>、および R<sup>X15</sup> は、それぞれ独立して、水素原子、  
置換基群 E で置換されていてもよいアルキル、置換基群 E で置換されていてもよいアルケ  
ニル、および置換基群 E で置換されていてもよいアルキニルからなる置換基群から選ばれ  
； Z<sup>X</sup> は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンであり；ならびに

R<sup>X9</sup> および R<sup>X10</sup> は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよい) であ  
り；

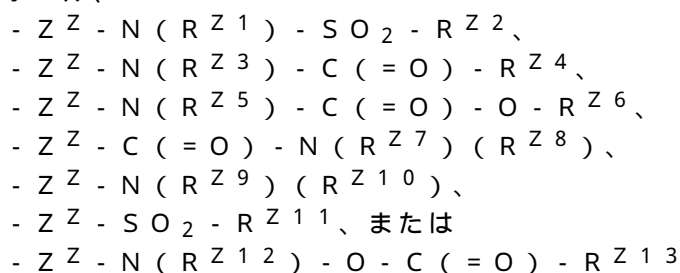
40

50



$R^2$  は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、または置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシであり；

$R^3$  は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、



(ここで、 $R^{Z1}$ 、 $R^{Z3}$ 、 $R^{Z4}$ 、 $R^{Z5}$ 、 $R^{Z6}$ 、 $R^{Z7}$ 、 $R^{Z8}$ 、 $R^{Z9}$ 、 $R^{Z10}$ 、 $R^{Z12}$ 、および  $R^{Z13}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、 $R^{Z2}$  および  $R^{Z11}$  は、それぞれ独立して、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、 $R^{Z7}$  および  $R^{Z8}$ 、ならびに  $R^{Z9}$  および  $R^{Z10}$  は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^Z$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり；

置換基群 A、B、E、および F は、項目 1 と同意義であり；

a)  $A^1$  および  $A^2$  は、いずれか一方が  $CR^5R^6$ 、ならびに他方が  $NR^7$  であるか、または

b)  $A^1$  が  $CR^8R^9$ 、および  $A^2$  が  $CR^{10}R^{11}$  であり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および  $R^{11}$  は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシ、シアノ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 B で置換されてい

10

20

30

40

50

てもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

- $Z^V - S - R^{V1}$ 、
- $Z^V - S (=O) - R^{V2}$ 、
- $Z^V - SO_2 - R^{V3}$ 、
- $C (=O) - C (=O) - R^{V4}$ 、
- $C (=O) - N (R^{V5}) (R^{V6})$
- $Z^V - N (R^{V7}) - C (=O) - O - R^{V8}$ 、または
- $Z^V - N (R^{V9}) - C (=O) - R^{V10}$

10

(ここで、 $R^{V1}$ 、 $R^{V4}$ 、 $R^{V5}$ 、 $R^{V6}$ 、 $R^{V7}$ 、 $R^{V8}$ 、 $R^{V9}$ 、および  $R^{V10}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{V2}$  および  $R^{V3}$  はそれぞれ独立して、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

20

$R^{V5}$  および  $R^{V6}$  は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^V$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり、

$R^5$  および  $R^6$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^8$  および  $R^9$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

30

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよい；

1)  $A^1$  が  $CR^5R^6$ 、および  $A^2$  が  $NR^7$  の場合、

$R^5$  および  $R^7$  は一緒にあって結合を形成していてもよく、 $R^5$  および  $R^7$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは、

$R^3$  と  $R^7$  は隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、

40

2)  $A^1$  が  $NR^7$ 、および  $A^2$  が  $CR^5R^6$  の場合、

$R^7$  および  $R^5$  は一緒にあって結合を形成していてもよく、 $R^7$  および  $R^5$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは、

$R^3$  と  $R^6$  は隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、または

50

3)  $A^1$ が $CR^8R^9$ 、および $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ の場合、  
 $R^8$ および $R^{10}$ は、一緒になって結合を形成していてもよく、または $R^8$ および $R^{10}$ は、隣接する原子と一緒にあって置換基群Bで置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは $R^3$ および $R^{11}$ は、隣接する原子と一緒にあって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよい；

但し、以下のc)ならびにd)である場合を除く

c)  $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ が、いずれも水素原子である場合。

d)  $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ が、いずれも水素原子である場合。；

)

で示される化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目2) a)  $A^1$ および $A^2$ のいずれか一方が $CR^5R^6$ 、ならびに他方が $NR^7$ であるか、または

b)  $A^1$ が $CR^8R^9$ 、および $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ であり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ が、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシ、シアノ、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Bで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Bで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Bで置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群Bで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Bで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

-  $Z^V - S - R^{V1}$ 、

-  $Z^V - S(=O) - R^{V2}$ 、

-  $Z^V - SO_2 - R^{V3}$ 、

-  $C(=O) - C(=O) - R^{V4}$ 、

-  $C(=O) - N(R^{V5})(R^{V6})$

-  $Z^V - N(R^{V7}) - C(=O) - O - R^{V8}$ 、または

-  $Z^V - N(R^{V9}) - C(=O) - R^{V10}$

(ここで、 $R^{V1}$ 、 $R^{V4}$ 、 $R^{V5}$ 、 $R^{V6}$ 、 $R^{V7}$ 、 $R^{V8}$ 、 $R^{V9}$ 、および $R^{V10}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{V2}$ および $R^{V3}$ はそれぞれ独立して、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{V5}$ および $R^{V6}$ は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^V$ は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである)であり、

$R^5$ および $R^6$ は、隣接する原子と一緒にあって置換基群Bで置換されていてもよい炭素

10

20

30

40

50

環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^8$  および  $R^9$  は、隣接する原子と一緒に置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、隣接する原子と一緒に置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよい；

ただし、 $A^1$  が  $CR^5R^6$ 、および  $A^2$  が  $NR^7$  の場合は、項目 1 記載の 1) ではなく、 $A^1$  が  $NR^7$ 、および  $A^2$  が  $CR^5R^6$  の場合、項目 1 記載の 2) ではなく、 $A^1$  が  $CR^8R^9$ 、および  $A^2$  が  $CR^{10}R^{11}$  の場合、項目 1 記載の 3) ではない、

10

項目 1 または 1' 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目 3)  $A^1$  が  $CR^8R^9$  であり、 $A^2$  が  $CR^{10}R^{11}$  である、項目 1、2 または 1' 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目 4)  $A^1$  が  $NR^7$  であり、 $A^2$  が  $CR^5R^6$  である、項目 1、2 または 1' 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目 5)  $A^1$  が  $CR^5R^6$  であり、 $A^2$  が  $NR^7$  である、項目 1、2 または 1' 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

20

【0009】

(項目 6)  $R^9$  および  $R^{11}$  がそれぞれ独立して水素原子、または置換基群 F で置換されていてもよいアルキルであり、

$R^8$  および  $R^{10}$  のいずれか一方が、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキルであり、ならびに、他方が水素原子、または置換基群 F で置換されていてもよいアルキルである、項目 1 ~ 3 および 1' のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

30

(項目 7)  $R^5$  および  $R^7$  のいずれか一方が、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキルであり、他方が水素原子であり、ならびに

$R^6$  が水素原子または置換基群 F で置換されていてもよいアルキルである、項目 1、2、4、5 および 1' のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目 8)  $R^7$  が、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキルであり、

40

$R^5$  が水素原子であり、

ならびに  $R^6$  が水素原子または置換基群 F で置換されていてもよいアルキルである、項目 4 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目 9)  $R^1$  がカルボキシである、項目 1 ~ 8 および 1' のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目 10)  $R^2$  が水素原子またはアルキルである、項目 1 ~ 9 および 1' のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナ

50

ウイルス増殖阻害剤。

【0010】

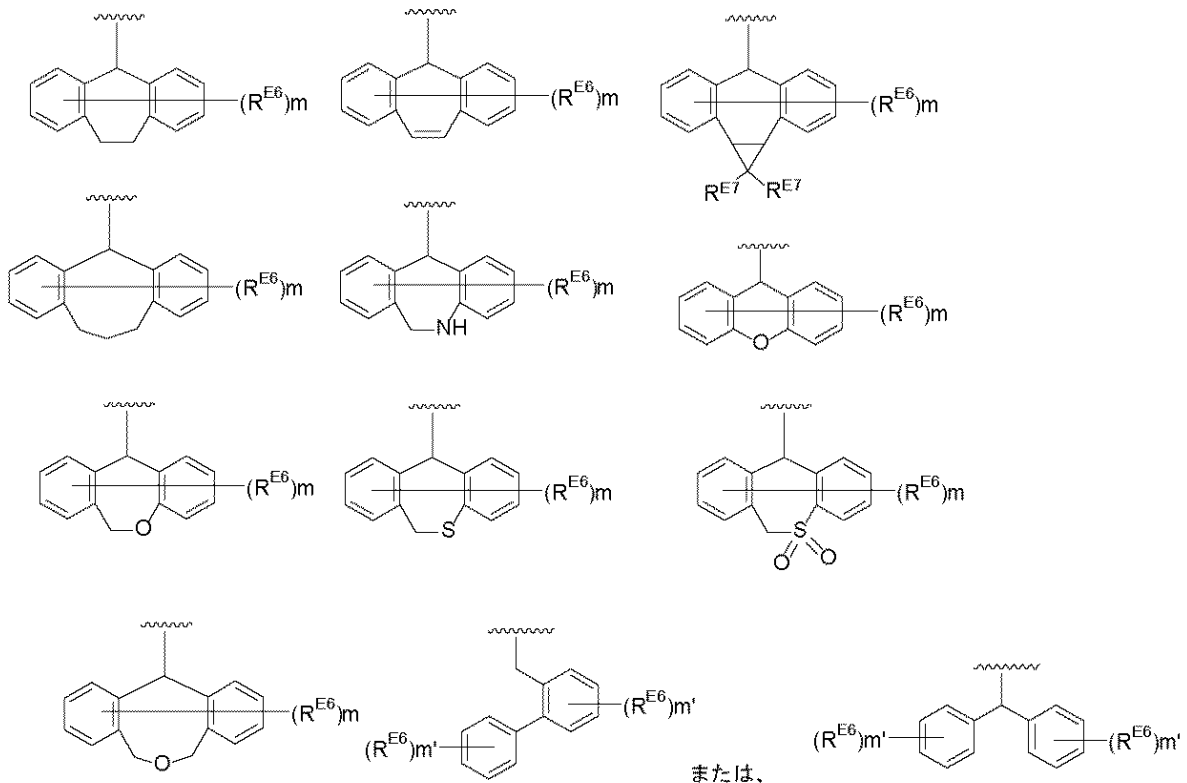
(項目11)  $R^3$  が置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシアルキルである、項目1~10および1'のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目12)  $A^3$  が、 $CR^2$  である、項目1~11のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目13)  $A^1$  および  $A^2$  のいずれか一方が  $CR^5R^6$  であり、他方が  $NR^7$  である場合、 $R^5$  または  $R^7$  のいずれかが以下に示される基であり、

$A^1$  が  $CR^8R^9$  であり、 $A^2$  が  $CR^{10}R^{11}$  である場合は、 $R^8$  または  $R^{10}$  のいずれかが以下に示される基である：

【化3】



(式中、 $R^{E6}$  は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり、 $R^{E7}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたはアルキルであり；

$m$  は、それぞれ独立して、0~7の整数であり、 $m'$  は、それぞれ独立して、0~4の整数であり、置換基群Aは項目1と同意義である)

項目1~12および1'のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目13')  $A^1$  および  $A^2$  のいずれか一方が  $CR^5R^6$  であり、他方が  $NR^7$  である場合、 $R^5$  または  $R^7$  のいずれかが以下に示される基であり、 $A^1$  が  $CR^8R^9$  であり、 $A^2$  が  $CR^{10}R^{11}$  である場合は、 $R^8$  または  $R^{10}$  のいずれかが以下に示される基である：

10

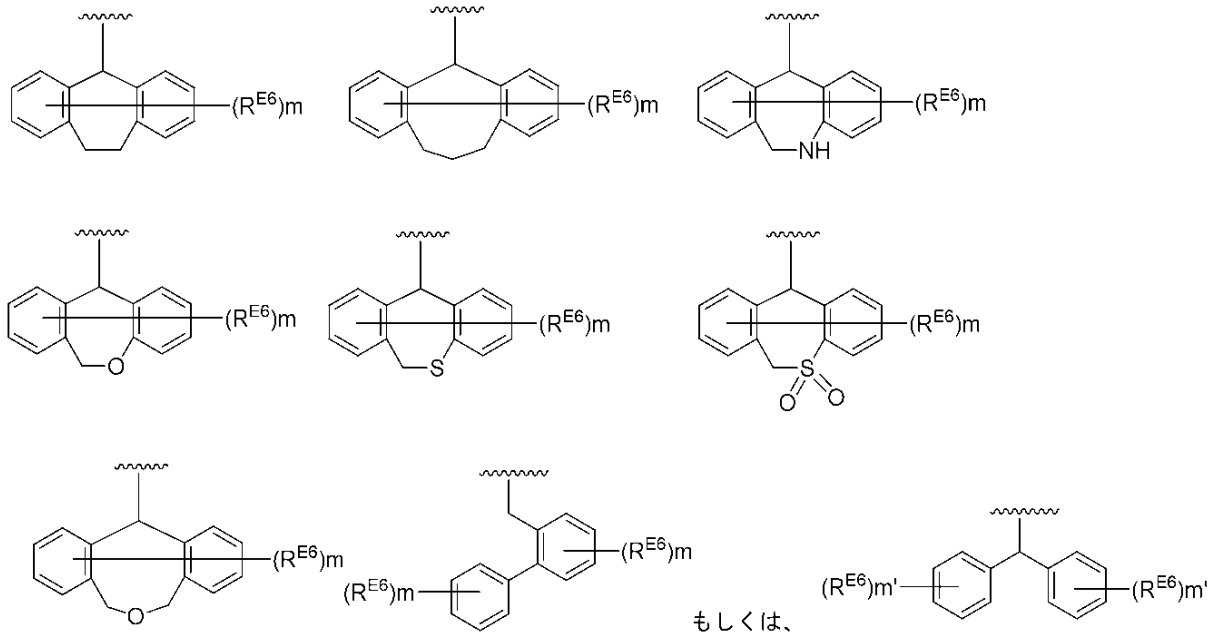
20

30

40

50

## 【化4】



10

(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり、 $m$ は0～7の整数であり、置換基群Aは項目1と同意義である)

20

項目1～12および1'のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目14)  $A^3$ が、 $CR^2$ であり； $R^1$ がカルボキシであり； $R^2$ が水素原子であり； $R^3$ が置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり；

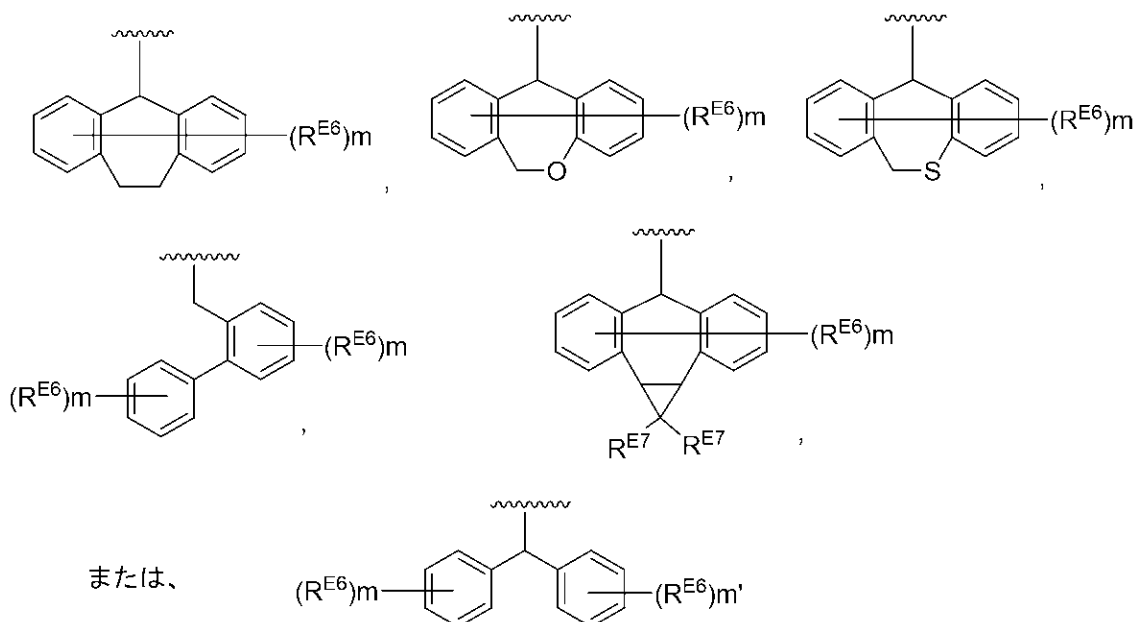
a)  $A^1$ が $NR^7$ 、 $A^2$ が $CR^5R^6$ であるか、または

b)  $A^1$ が $CR^8R^9$ 、 $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ であり；

$R^5$ および $R^6$ がそれぞれ独立して、水素原子、またはアルキルオキシもしくはアルキルチオで置換されていてもよいアルキルであり； $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ が水素原子であり； $R^7$ または $R^8$ が以下に示される基；

30

## 【化5】



40

(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり； $R^{E7}$ は、それ

50

それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたはアルキルであり；

$m$ は、それぞれ独立して、0～7の整数であり、 $m'$ は、それぞれ独立して、0～4の整数であり、置換基群Aは項目1と同意義である)

である、項目1または1'記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

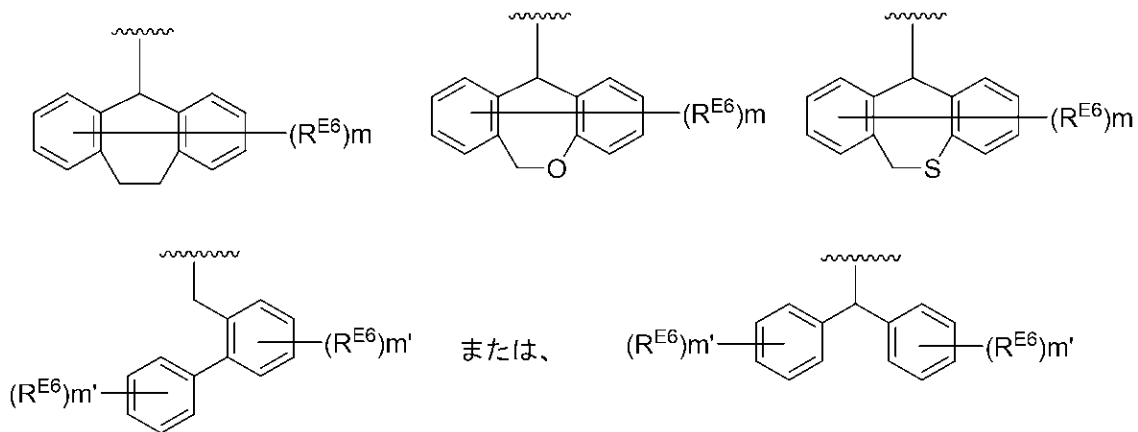
(項目14')  $A^3$ が、 $CR^2$ であり； $R^1$ がカルボキシであり； $R^2$ が水素原子であり； $R^3$ が置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり；

a)  $A^1$ が $NR^7$ 、 $A^2$ が $CR^5R^6$ であるか、または

b)  $A^1$ が $CR^8R^9$ 、 $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ であり；

$R^5$ および $R^6$ がそれぞれ独立して、水素原子、またはアルキルオキシもしくはアルキルチオで置換されていてもよいアルキルであり； $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ が水素原子であり； $R^7$ または $R^8$ が以下に示される基である：

【化6】



(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり、

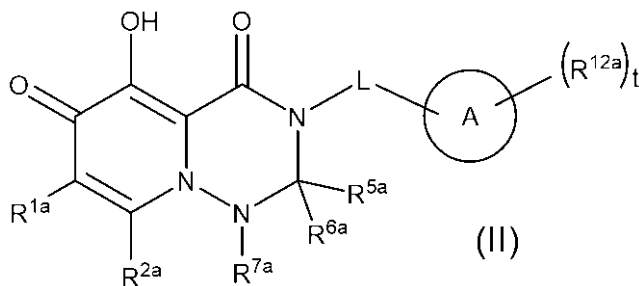
$m$ は0～7の整数であり、 $m'$ は、それぞれ独立して、0～4の整数であり、置換基群Aは項目1と同意義である)

項目1または1'記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

【0011】

(項目15)式(II)：

【化7】



(式中、

$R^{1a}$ は、 $-Z^X-C(=O)-O-R^{X15}$ 、

$-Z^X-C(=O)-N(R^{X9})(R^{X10})$ 、または

$-Z^X-N(R^{X14})-C(=O)-O-R^{X15}$

(ここで、 $R^{X9}$ 、 $R^{X14}$ 、および $R^{X15}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群Eで置換されていてもよいアルキル、置換基群Eで置換されていてもよいアルケニル、ま

たは置換基群 E で置換されていてもよいアルキニルであり； $R^{X10}$  は、水素原子、置換基群 E で置換されていてもよいアルキル、置換基群 E で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 E で置換されていてもよいアルキニル、または置換基群 E で置換されていてもよいアルキルオキシであり； $Z^X$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンであり；ならびに

$R^{X9}$  および  $R^{X10}$  は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよい) であり；

$R^{2a}$  は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、または置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシであり；

- L - は、- (CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)<sub>n</sub> - または単結合であり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルまたは置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシであり；

n は、1 ~ 4 の整数であり；

環 A は、非芳香族炭素環、芳香族炭素環、非芳香族複素環、または芳香族複素環であり；

$R^{12a}$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキソ、アルキル、ハロゲンアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲンアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲンアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、またはアルキルスルホニルアミノであり；

t は、0 ~ 4 の整数であり；

$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニルであり；

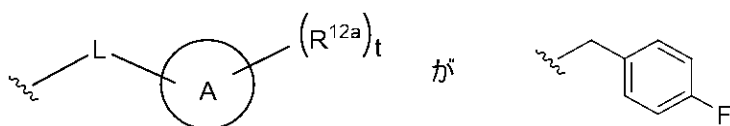
$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく；

$R^{7a}$  は、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニルであり；

置換基群 A、B、E、および F は、項目 1 と同意義であり；

ただし、(i)

【化 8】



10

20

30

40

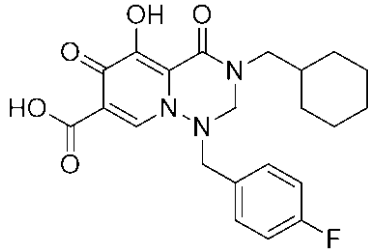
50



であるとき、 $R^{7a}$ は、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基であり；

(ii) 以下に示される化合物を除く。

【化 9】



10

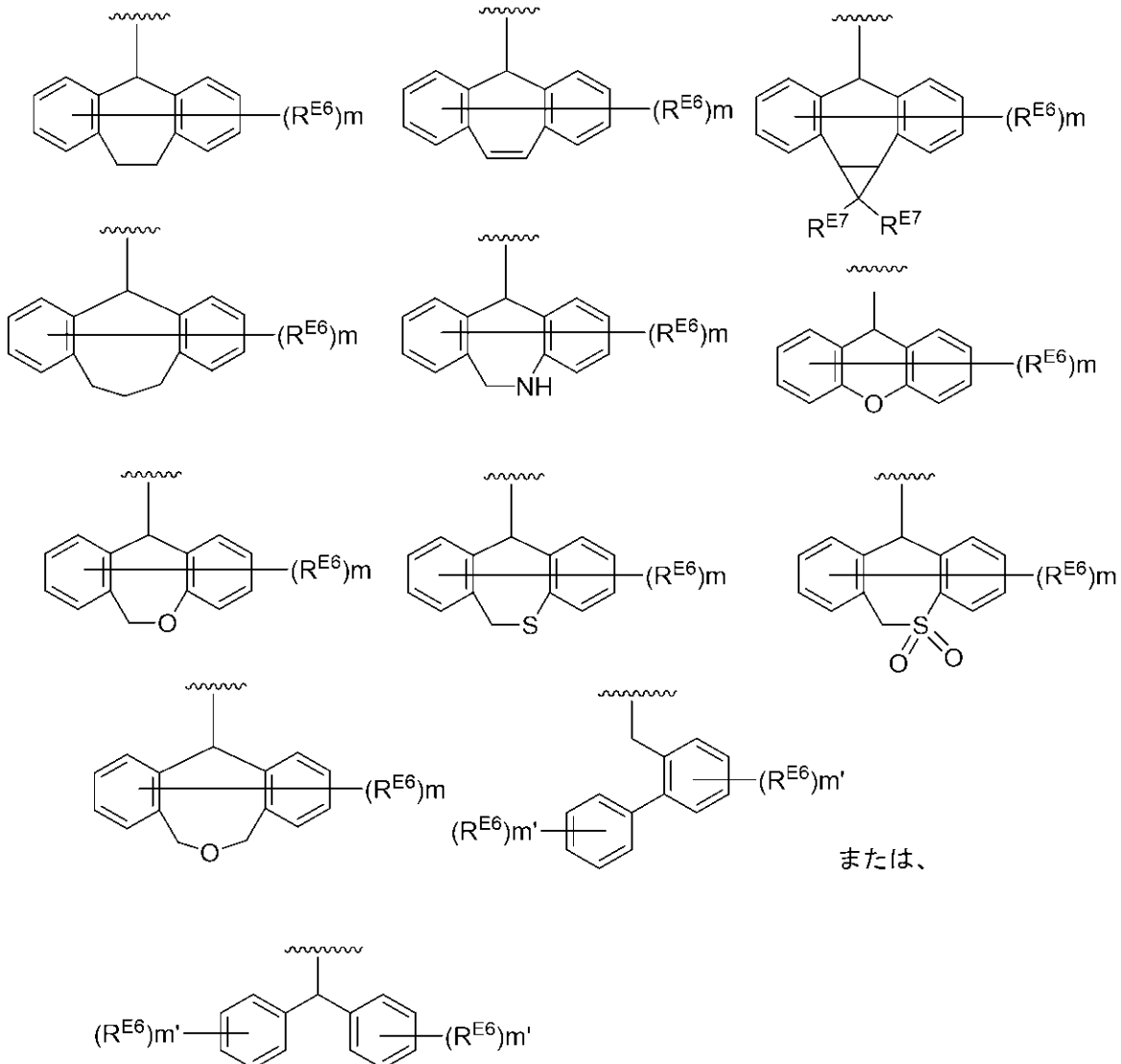
)で示される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩。

(項目 16) 環 A が、3 ~ 5 員非芳香族炭素環である、項目 15 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩。

(項目 17)  $R^{7a}$ が、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基である、項目 15 または 16 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩。

(項目 18)  $R^{7a}$ が、以下に示される基：

【化 10】



20

30

40

50

(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり； $R^{E7}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたはアルキルであり；mは、それぞれ独立して、0～7の整数であり、m'は、それぞれ独立して、0～4の整数であり、置換基群Aは項目1と同意義である)

である、項目15～17のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩。

(項目19)  $R^{1a}$ が、カルボキシである、項目15～18のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩。

(項目20) 化合物II-001、II-002、II-003、III-010、II-013、III-016、III-017、III-021、III-028、II-029、III-031、III-032、III-033、III-034、II-035、およびIII-036から選択される化合物もしくはそのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩。

10

(項目21) 項目15～20のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有する、医薬組成物。

(項目21') 項目15～20のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(項目22) 項目15～20のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有する、アレナウイルス増殖阻害剤。

#### 【0012】

(項目23) 化合物I-004、I-005、I-006、I-019、I-020、I-021、I-022、I-023、I-024、I-025、I-026、I-027、I-028、I-074、I-077、I-078、I-081、II-003、II-013、III-016、III-017、III-021、III-028、II-029、III-031、III-032、III-034、およびIII-036から選択される化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有する、項目1記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

20

(項目23') 化合物I-004、I-005、I-006、I-019、I-020、I-021、I-022、I-023、I-024、I-025、I-026、I-027、I-028、およびI-081から選択される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩、を含有する、項目1記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

30

(項目23'') 項目1～20、22、23、1'、13'、14'、21'および23'のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する、アレナウイルス増殖阻害剤。

(項目24) 項目1～14、22、23、1'、13'、14'、23'、および、23''のいずれかに記載のラッサウイルス増殖阻害剤。

(項目25) ラッサ熱、アルゼンチン出血熱、ポリピア出血熱、ブラジル出血熱、および/またはベネズエラ出血熱の予防および/または治療のための、項目1～23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

(項目26) アレナウイルス感染症の予防および/または治療のための、項目1～23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

40

(項目27) ラッサ熱の予防および/または治療のための、項目1～23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

#### 【0013】

(項目28) 項目1～23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、アレナウイルス感染症の治療および/または予防方法。

(項目29) 項目1～23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに

に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、アレナウイルス増殖阻害方法。

(項目30) 項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、ラッサウイルス増殖阻害方法。

(項目31) 項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、ラッサ熱、アルゼンチン出血熱、ボリビア出血熱、ブラジル出血熱、またはベネズエラ出血熱の予防および/または治療方法。

(項目32) 項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、ラッサ熱の予防および/または治療方法。

【0014】

(項目33) アレナウイルス感染症の治療および/または予防剤を製造するための、項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩の使用。

(項目34) アレナウイルス増殖阻害剤を製造するための、項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩の使用。

(項目35) ラッサウイルス増殖阻害剤を製造するための、項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩の使用。 20

(項目36) ラッサ熱、アルゼンチン出血熱、ボリビア出血熱、ブラジル出血熱、および/またはベネズエラ出血熱の治療および/または予防剤を製造するための、項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩の使用。

(項目37) ラッサ熱の治療および/または予防剤を製造するための、項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩の使用。

【0015】

30

(項目38) アレナウイルス感染症の治療および/または予防に使用するための、項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩。

(項目39) アレナウイルスの増殖阻害に使用するための、項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩。

(項目40) ラッサウイルスの増殖阻害に使用するための、項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩。

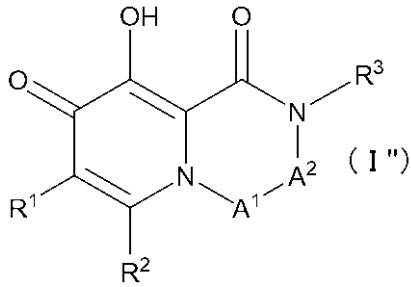
(項目41) ラッサ熱、アルゼンチン出血熱、ボリビア出血熱、ブラジル出血熱、および/またはベネズエラ出血熱の治療および/または予防に使用するための、項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩。 40

(項目42) ラッサ熱の治療および/または予防に使用するための、項目1~23、1'、13'、14'、21'、23'、および、23''のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩。

【0016】

(項目1A) 式(I'):

## 【化 1 1】



(式中、

$R^1$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

-  $Z^X - N(R^{X1})(R^{X2})$ 、

-  $Z^X - N(R^{X3}) - SO_2 - (R^{X4})$ 、

-  $Z^X - C(=O) - N(R^{X5}) - SO_2 - (R^{X6})$ 、

-  $Z^X - N(R^{X7}) - C(=O) - R^{X8}$ 、

-  $Z^X - C(=O) - N(R^{X9})(R^{X10})$ 、

-  $Z^X - S - R^{X11}$ 、

-  $Z^X - SO_2 - R^{X12}$ 、

-  $Z^X - S(=O) - R^{X13}$ 、

-  $Z^X - N(R^{X14}) - C(=O) - O - R^{X15}$ 、

-  $Z^X - N(R^{X16}) - C(=O) - N(R^{X17})(R^{X18})$ 、

-  $Z^X - C(=O) - N(R^{X19}) - C(=O) - N(R^{X20})(R^{X21})$ 、

-  $Z^X - N(R^{X22}) - C(=O) - C(=O) - R^{X23}$ 、

-  $Z^X - SO_2 - N(R^{X24})(R^{X25})$ 、

-  $Z^X - C(=O) - N(R^{X26}) - O - R^{X27}$ 、

-  $Z^X - N(R^{X28}) - C(=O) - N(R^{X29}) - C(=O) - R^{X30}$ 、

-  $Z^X - O - N(R^{X31}) - C(=O) - R^{X32}$ 、

-  $Z^X - C(=O) - N(R^{X33}) - SO_2 - N(R^{X34}) - R^{X35}$ 、または

-  $Z^X - N(R^{X36}) - C(=O) - N(R^{X37}) - SO_2 - R^{X38}$ 、

(ここで、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X5}$ 、 $R^{X7}$ 、 $R^{X8}$ 、 $R^{X9}$ 、 $R^{X10}$ 、 $R^{X11}$ 、 $R^{X14}$ 、 $R^{X15}$ 、 $R^{X16}$ 、 $R^{X17}$ 、 $R^{X18}$ 、 $R^{X19}$ 、 $R^{X20}$ 、 $R^{X21}$ 、 $R^{X22}$ 、 $R^{X23}$ 、 $R^{X24}$ 、 $R^{X25}$ 、 $R^{X26}$ 、 $R^{X27}$ 、 $R^{X28}$ 、 $R^{X29}$ 、 $R^{X30}$ 、 $R^{X31}$ 、 $R^{X32}$ 、 $R^{X33}$ 、 $R^{X34}$ 、 $R^{X35}$ 、 $R^{X36}$ 、および  $R^{X37}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

10

20

30

40

50

$R^{X4}$ 、 $R^{X6}$ 、 $R^{X12}$ 、 $R^{X13}$ 、および $R^{X38}$ は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキルオキシ、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルオキシからなる置換基群から選ばれ、

10

$R^{X1}$ および $R^{X2}$ 、 $R^{X9}$ および $R^{X10}$ 、 $R^{X17}$ および $R^{X18}$ 、 $R^{X20}$ および $R^{X21}$ 、ならびに $R^{X24}$ および $R^{X25}$ は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^X$ は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである)であり；

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

20

- $Z^Y - N(R^{Y1}) - SO_2 - R^{Y2}$ 、
- $Z^Y - N(R^{Y3}) - C(=O) - R^{Y4}$ 、
- $Z^Y - N(R^{Y5}) - C(=O) - O - R^{Y6}$ 、
- $Z^Y - C(=O) - N(R^{Y7})(R^{Y8})$ 、
- $Z^Y - N(R^{Y9})(R^{Y10})$ 、または
- $Z^Y - SO_2 - R^{Y11}$

30

(ここで、 $R^{Y1}$ 、 $R^{Y3}$ 、 $R^{Y4}$ 、 $R^{Y5}$ 、 $R^{Y6}$ 、 $R^{Y7}$ 、 $R^{Y8}$ 、 $R^{Y9}$ 、および $R^{Y10}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{Y2}$ および $R^{Y11}$ は、それぞれ独立して、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

40

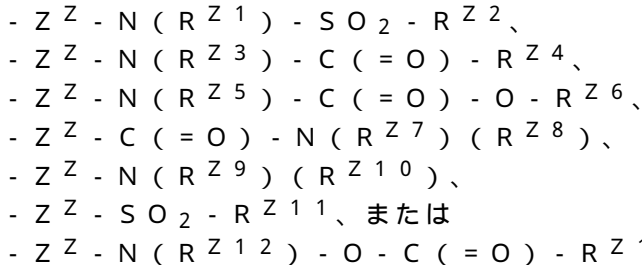
$R^{Y7}$ および $R^{Y8}$ 、ならびに $R^{Y9}$ および $R^{Y10}$ は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^Y$ は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである)であり；

$R^3$ は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群Fで置換されていてもよい

50

アルキルカルボニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアリル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシアリル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されて



10

(ここで、 $R^Z 1$ 、 $R^Z 3$ 、 $R^Z 4$ 、 $R^Z 5$ 、 $R^Z 6$ 、 $R^Z 7$ 、 $R^Z 8$ 、 $R^Z 9$ 、 $R^Z 10$ 、 $R^Z 12$ 、および  $R^Z 13$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、 $R^Z 2$  および  $R^Z 11$  は、それぞれ独立して、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、 $R^Z 7$  および  $R^Z 8$ 、ならびに  $R^Z 9$  および  $R^Z 10$  は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

20

$Z^Z$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり；

30

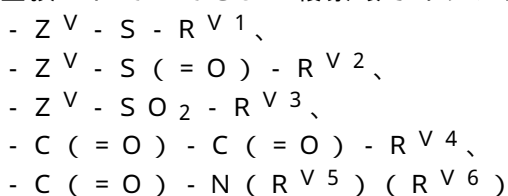
置換基群 A、B、および F は、項目 1 と同意義であり；

a)  $A^1$  および  $A^2$  は、いずれか一方が  $CR^5R^6$ 、ならびに他方が  $NR^7$  であるか、または

b)  $A^1$  が  $CR^8R^9$ 、および  $A^2$  が  $CR^{10}R^{11}$  であり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および  $R^{11}$  は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシ、シアノ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアリル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシアリル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

40



50

- Z<sup>V</sup> - N (R<sup>V7</sup>) - C (=O) - O - R<sup>V8</sup>、または  
 - Z<sup>V</sup> - N (R<sup>V9</sup>) - C (=O) - R<sup>V10</sup>

(ここで、R<sup>V1</sup>、R<sup>V4</sup>、R<sup>V5</sup>、R<sup>V6</sup>、R<sup>V7</sup>、R<sup>V8</sup>、R<sup>V9</sup>、およびR<sup>V10</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R<sup>V2</sup>およびR<sup>V3</sup>はそれぞれ独立して、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

R<sup>V5</sup>およびR<sup>V6</sup>は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

Z<sup>V</sup>は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである)であり、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/または架橋構造を形成していてもよい；

1) A<sup>1</sup>がC R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、およびA<sup>2</sup>がN R<sup>7</sup>の場合、

R<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>は一緒になって結合を形成していてもよく、R<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>は、隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは、

R<sup>3</sup>とR<sup>7</sup>は隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、

2) A<sup>1</sup>がN R<sup>7</sup>、およびA<sup>2</sup>がC R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>の場合、

R<sup>7</sup>およびR<sup>5</sup>は一緒になって結合を形成していてもよく、R<sup>7</sup>およびR<sup>5</sup>は、隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくは、

R<sup>3</sup>とR<sup>6</sup>は隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、または

3) A<sup>1</sup>がC R<sup>8</sup> R<sup>9</sup>、およびA<sup>2</sup>がC R<sup>10</sup> R<sup>11</sup>の場合、

R<sup>8</sup>およびR<sup>10</sup>は、一緒になって結合を形成していてもよく、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>10</sup>は、隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、もしくはR<sup>3</sup>およびR<sup>11</sup>は、隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよい；

但し、以下のc)ならびにd)である場合を除く

10

20

30

40

50

c)  $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ が、いずれも水素原子である場合。

d)  $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ が、いずれも水素原子である場合。 ;

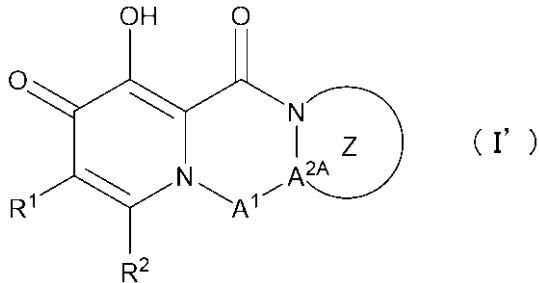
)

で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩を含有するアレナウイルス増殖阻害剤。

【0017】

(項目2A)式(I)が、式(I'):

【化12】



10

(式中、 $A^1$ が $CR^5R^6$ であり、 $A^{2A}$ がNであるか、 $A^1$ が $NR^7$ であり、 $A^{2A}$ が $CR^5$ であるか、または $A^1$ が $CR^8R^9$ であり、 $A^{2A}$ が $CR^{11}$ であり、環Zは置換基群Bで置換されていてもよい5~8員の複素環であり、その他の記号は項目1Aと同意義である)

20

で示される項目1A記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目3A)  $A^1$ が $CR^8R^9$ 、 $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ である、項目1A記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目4A)  $A^1$ が $NR^7$ 、 $A^2$ が $CR^5R^6$ である、項目1A記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目5A)  $A^1$ が $CR^5R^6$ 、 $A^2$ が $NR^7$ である、項目1A記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目6A)  $R^9$ および $R^{11}$ がそれぞれ独立して水素原子、または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルであり、 $R^8$ および $R^{10}$ のいずれか一方が、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Fで置換されていてもよい複素環アルキルであり、ならびに、他方が水素原子、または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルである、項目1Aまたは3A記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

30

(項目7A)  $R^9$ および $R^{10}$ がそれぞれ独立して水素原子、または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルであり、 $R^3$ および $R^{11}$ が隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成しており、ならびに、 $R^8$ が、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルである、項目1Aまたは3A記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

40

(項目8A)  $R^5$ および $R^7$ のいずれか一方が、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、他方が水素原子であり、ならびに $R^6$ が水素原子または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルである、項目1A、4Aまたは5Aのいずれかに記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目9A)  $R^3$ および $R^6$ 、または $R^3$ および $R^7$ が、隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環である、項目1A、4Aまたは5Aのいずれかに記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目10A)  $R^1$ がカルボキシである、項目1A~9Aのいずれかに記載のアレナウイ

50

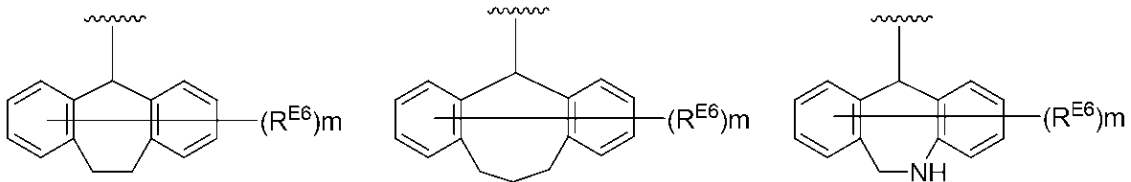


ルス増殖阻害剤。

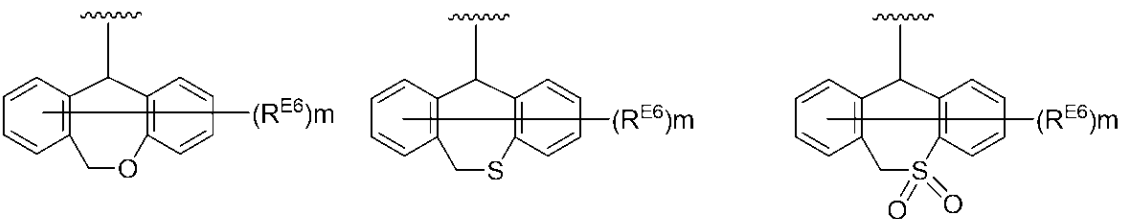
(項目 1 1 A)  $R^3$  が置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、または置換基群 A で置換されていても炭素環オキシアルキルである、項目 1 A ~ 1 0 A のいずれかに記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

(項目 1 2 A)  $A^1$  および  $A^2$  のいずれか一方が  $CR^5R^6$  であり、他方が  $NR^7$  である場合、 $R^5$  または  $R^7$  のいずれかが以下に示される基であり、 $A^1$  が  $CR^8R^9$  であり、 $A^2$  が  $CR^{10}R^{11}$  である場合は、 $R^8$  または  $R^{10}$  のいずれかが以下に示される基である：

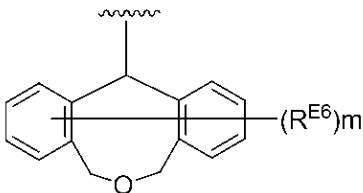
【化 1 3】



10



20



もしくは、 $(R^{E6})_{m'}$ —— $(R^{E6})_{m'}$

30

(式中、 $R^{E6}$  は、それぞれ独立して置換基群 A から選択される基であり、 $m$  は 0 ~ 7 の整数であり、 $m'$  は、それぞれ独立して、0 ~ 4 の整数であり、置換基群 A は項目 1 A と同意義である)

項目 1 A ~ 1 1 A のいずれかに記載のアレナウイルス増殖阻害剤。

【0018】

(項目 1 3 A) アレナウイルスが旧アレナウイルスである、項目 1 ~ 1 4、2 2、2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3''、および項目 1 A ~ 1 2 A のいずれかに記載のウイルス増殖阻害剤。

(項目 1 4 A) アレナウイルスが LCMV である、項目 1 ~ 1 4、2 2、2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3''、および項目 1 A ~ 1 3 A のいずれかに記載のウイルス増殖阻害剤。

(項目 1 5 A) アレナウイルスがラッサウイルスである、項目 1 ~ 1 4、2 2、2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3''、および項目 1 A ~ 1 3 A のいずれかに記載のウイルス増殖阻害剤。

(項目 1 6 A) アレナウイルスが新アレナウイルスである、項目 1 ~ 1 4、2 2、2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3''、および項目 1 A ~ 1 2 A のいずれかに記載のウイルス増殖阻害剤。

(項目 1 7 A) アレナウイルスがフニンウイルスである、項目 1 ~ 1 4、2 2、2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3''、および項目 1 A ~ 1 2 A および 1 6 A のいずれかに記載のウイルス増殖阻害剤。

50

## 【 0 0 1 9 】

(項目 1 0 1) 1 ~ 2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3''、および項目 1 A ~ 1 2 A のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩を含有する、経口投与のための医薬組成物。

(項目 1 0 2) 錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス剤、煎剤またはチンキ剤である、項目 1 0 1 記載の医薬組成物。

(項目 1 0 3) 糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バツカル錠、チュアブル錠、口腔内崩壊錠、ドライシロップ、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤である、項目 1 0 2 記載の医薬組成物。 10

(項目 1 0 4) 項目 1 ~ 2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3''、および項目 1 A ~ 1 2 A のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩を含有する、非経口投与のための医薬組成物。

(項目 1 0 5) 経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳または腔内投与のための、項目 1 0 4 記載の医薬組成物。

(項目 1 0 6) 注射剤、点滴剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤または坐剤である、項目 1 0 4 または 1 0 5 記載の医薬組成物。 20

(項目 1 0 7) 項目 1 ~ 2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3''、のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩を含有する、小児用または高齢者用の医薬組成物。

(項目 1 0 8) 項目 1 ~ 2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3'' のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩と、RNA ポリメラーゼ阻害剤および/または Entry 阻害剤との組み合わせを含む医薬組成物。

(項目 1 0 8') 項目 1 ~ 2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3'' のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩と、RNA ポリメラーゼ阻害剤および/または Entry 阻害剤との組み合わせを投与することを含む、アレナウイルス感染症の治療および/または予防方法。 30

(項目 1 0 8'') アレナウイルス感染症の治療および/または予防のための、RNA ポリメラーゼ阻害剤および/または Entry 阻害剤と一緒に使用される、項目 1 ~ 2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3'' のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩。

RNA ポリメラーゼ阻害剤としては、リバビリン (R B V)、ファビピラビル (T - 7 0 5) 等が挙げられる。

Entry 阻害剤としては、L H F - 5 3 5 等が挙げられる。

(項目 1 0 9) 項目 1 ~ 2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3''、および項目 1 A ~ 1 2 A のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩を含有する、RNA ポリメラーゼ阻害剤および/または Entry 阻害剤との併用療法のための医薬組成物。 40

(項目 1 0 9'') 項目 1 ~ 2 3、1'、1 3'、1 4'、2 1'、2 3'、2 3'' のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容される塩と一緒に使用される、RNA ポリメラーゼ阻害剤および/または Entry 阻害剤。

(項目 1 1 0) アレナウイルス感染症の治療および/または予防のための、項目 1 0 1 ~ 1 0 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【発明の効果】

## 【 0 0 2 0 】

本発明に係る化合物は、アレナウイルスに対する増殖阻害活性を有し、アレナウイルス感染症の治療剤および/または予防剤として有用である。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0021】

【図1】化合物I - 021、I - 078、およびII - 003のラッサウイルス増殖抑制効果確認試験（試験例3 - 2）の試験結果を示す。縦軸はウイルス量（試料100  $\mu$ Lあたりのplaque-forming unit（プラーク形成単位））を、横軸は化合物濃度（nM）を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0022】

以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は統一した意味で使用し、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

10

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

「含む」という用語は、構成要件に限定される、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

「置換基群Aで置換されていてもよい」とは、非置換または置換基群Aから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていることを意味する。

「置換基群Bで置換されていてもよい」、「置換基群Cで置換されていてもよい」、「置換基群Dで置換されていてもよい」、「置換基群Eで置換されていてもよい」、「置換基群Fで置換されていてもよい」、および「置換基群Gで置換されていてもよい」についても上記と同様である。

20

## 【0023】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を包含する。好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子である。より好ましくは、フッ素原子、塩素原子である。

## 【0024】

「アルキル」とは、炭素数1~15、好ましくは炭素数1~10、より好ましくは炭素数1~6、さらに好ましくは炭素数1~4の直鎖又は分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニル及びn-デシル等が挙げられる。「アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルが挙げられる。

30

## 【0025】

「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2~15、好ましくは炭素数2~10、より好ましくは炭素数2~6、さらに好ましくは炭素数2~4の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等を包含する。「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

40

## 【0026】

「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する炭素数2~10、好ましくは炭素数2~8、さらに好ましくは炭素数3~6の直鎖又は分枝状のアルキニルを包含する。具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していても良い。「アルキニル」の好ましい態様として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルが挙げられる。

## 【0027】

50

「アルキルオキシ」、「アルキルカルボニル」、「アルキルオキシカルボニル」、「炭素環アルキル」、「複素環アルキル」、「炭素環オキシアルキル」、「複素環オキシアルキル」、「ハロゲンアルキル」、「アルキルチオ」、「ヒドロキシアルキル」、「炭素環アルキルオキシ」、「炭素環アルキルオキシアルキル」、「複素環アルキルオキシ」、「複素環アルキルオキシアルキル」、「ハロゲンアルキルオキシ」、「アルキルオキシアルキル」、「アルキルオキシアルキルオキシ」、「アルキルカルボニル」、「アルキルカルボニルオキシ」、「アルキルオキシカルボニル」、「アルキルオキシカルボニルオキシ」、「アルキルアミノ」、「アルキルカルボニルアミノ」、「ハロゲンアルキルカルボニルアミノ」、「アルキルアミノカルボニル」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルフィニル」、および「アルキルスルホニルアミノ」のアルキル部分も上記「アルキル」と同様である。

10

## 【0028】

「アルケニルオキシ」の「アルケニル」部分も上記「アルケニル」と同様である。

## 【0029】

「ハロゲンアルキル」、「ハロゲンアルキルオキシ」、および「ハロゲンアルキルカルボニルアミノ」のハロゲン部分も上記「ハロゲン」と同様である。ここで、それぞれの「アルキル」、「アルキルオキシ」、および「アルキルカルボニルアミノ」のアルキル基上の任意の位置が、同一または異なる1または複数個のハロゲン原子で置換されていてもよい。

## 【0030】

「炭素環式基」とは、炭素数3～20、好ましくは炭素数3～16、より好ましくは4～12の炭素環式基を意味し、「芳香族炭素環式基」および「非芳香族炭素環式基」を包含する。

20

## 【0031】

「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を意味する。例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。「芳香族炭素環式基」の好ましい態様としては、フェニルが挙げられる。

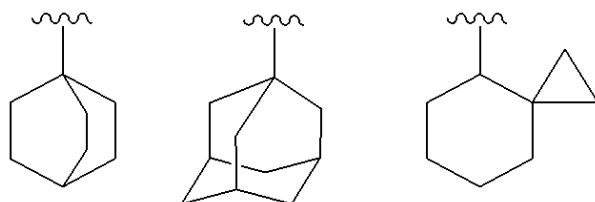
## 【0032】

「非芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を意味する。シクロアルキルおよびシクロアルケニルを包含する。2環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

30

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

## 【化14】



40

単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数4～8である。例えば、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

2環以上の非芳香族炭素環式基としては、炭素数8～20が好ましく、より好ましくは炭素数8～16である。例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

「シクロアルキル」とは、炭素数3～16、好ましくは炭素数3～12、より好ましく

50

は炭素数 4 ~ 8 の炭素環式基であり、例えば、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。

「シクロアルケニル」とは、上記「シクロアルキル」の環内の任意の位置に 1 以上の二重結合を有しているものを包含し、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

【 0 0 3 3 】

「炭素環」とは、上記「炭素環式基」から導かれる環を意味する。

「芳香族炭素環」とは、上記「芳香族炭素環式基」から導かれる環を意味する。

「非芳香族炭素環」とは、上記「非芳香族炭素環式基」から導かれる環を意味する。

【 0 0 3 4 】

「炭素環アルキル」、「炭素環カルボニル」、「炭素環オキシ」、「炭素環オキシカルボニル」、「炭素環オキシアルキル」、「炭素環アルキルオキシアルキル」、および「炭素環アルキルオキシ」の炭素環部分も上記「炭素環式基」と同様である。

【 0 0 3 5 】

「複素環式基」とは、3 ~ 20 員、好ましくは 3 ~ 15 員、より好ましくは 5 ~ 15 員の、O, S および N から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に 1 以上有する環式基を意味し、「芳香族複素環式基」および「非芳香族複素環式基」を包含する。

【 0 0 3 6 】

「芳香族複素環式基」とは、O, S および N から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に 1 以上有する単環または 2 環以上の、芳香族環式基を意味する。2 環以上の芳香族複素環式基は、単環または 2 環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含し、該結合手はいずれの環に有していても良い。

単環の芳香族複素環式基としては、5 ~ 8 員が好ましく、より好ましくは 5 員または 6 員である。例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。

2 環の芳香族複素環式基としては、8 ~ 10 員が好ましく、より好ましくは 9 員または 10 員である。例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、チエノピリジン、チエノピロリル、チエノピラゾリル、チエノピラジニル、フロピロリル、チエノチエニル等が挙げられる。

3 環以上の芳香族複素環式基としては、例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

「非芳香族複素環式基」とは、O, S および N から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に 1 以上有する、単環または 2 環以上の、非芳香族環式基を意味する。2 環以上の非芳香族複素環式基は、単環または 2 環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および/または「芳香族複素環式基」における環が縮合したものの、さらに、単環または 2 環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族複素環式基」における環が縮合したものも包含し、該結合手はいずれの環に有していても良い。

10

20

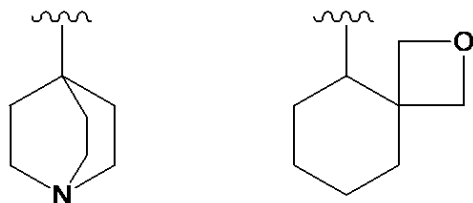
30

40

50

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

【化 1 5】

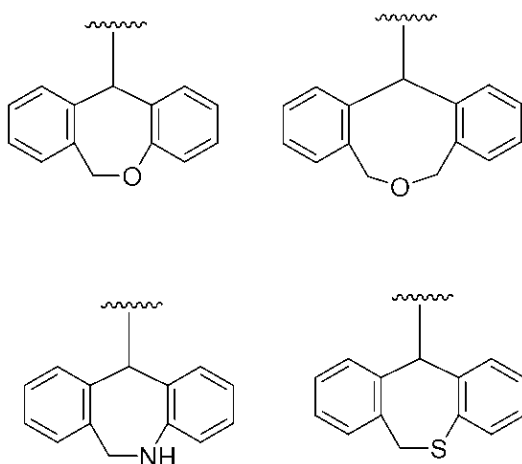


単環の非芳香族複素環式基としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ジオキサニル、チラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキサリル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル等が挙げられる。

2環の非芳香族複素環式基としては、8～12員が好ましく、より好ましくは9～12員である。例えば、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾピラニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキサニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾオキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ジヒドロチエノジオキシニル等が挙げられる。

3環の非芳香族複素環式基としては、11～20員が好ましく、より好ましくは13～16員である。例えば、テトラヒドロカルバゾリル、以下に示される基：

【化 1 6】



等が挙げられる。

「複素環式基」の好ましい態様としては、5～6員の単環の芳香族複素環式基、5～7員の単環の非芳香族複素環式基、9～10員の2環の芳香族複素環式基、9～10員の2環の非芳香族複素環式基、13～14員の3環の芳香族複素環式基、13～16員の3環の非芳香族複素環式基等が挙げられる。

【0038】

「複素環」とは、上記「複素環式基」から導かれる環を意味する。

「芳香族複素環」とは、上記「芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。

「非芳香族複素環」とは、上記「非芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。

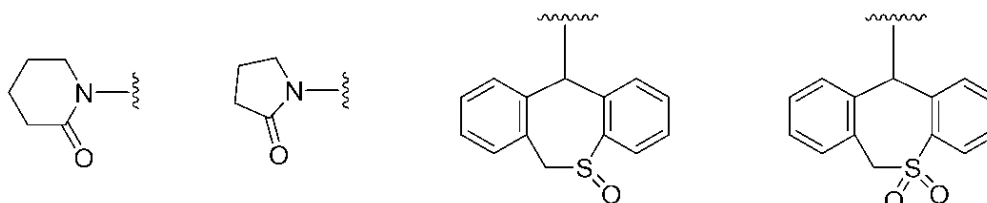
【0039】

「複素環アルキル」、「複素環カルボニル」、「複素環オキシ」、「複素環オキシカルボニル」、「複素環オキシアルキル」、「複素環アルキルオキシアルキル」、および「複素環アルキルオキシ」の複素環部分も上記「複素環式基」と同様である。

【0040】

「オキソ置換複素環式基」とは、上記「複素環式基」がオキソで置換されているものを意味する。例えば、以下に示される基：

【化17】



等が挙げられる。

【0041】

「直鎖もしくは分枝状のアルキレン」とは、2価の上記「アルキル」であり、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン、ヘプチレン、ジメチルメチレン、エチルメチルメチレン、1,2-ジメチルエチレン等を包含する。

【0042】

「アルキルオキシ」の例として、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましい態様としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。

【0043】

「アルキルカルボニル」の例として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等が挙げられる。

【0044】

「アルキルオキシカルボニル」の例として、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、sec-ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

【0045】

「炭素環アルキル」とは、1または2以上の炭素環式基で置換されているアルキルを意味する。「炭素環アルキル」の例として、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピニル、ベンズヒドリル、トリチル、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、シクロヘキシルメチル、ナフチルメチル、以下に示される基：

10

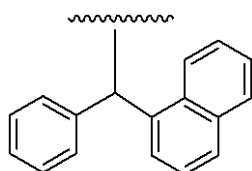
20

30

40

50

## 【化18】

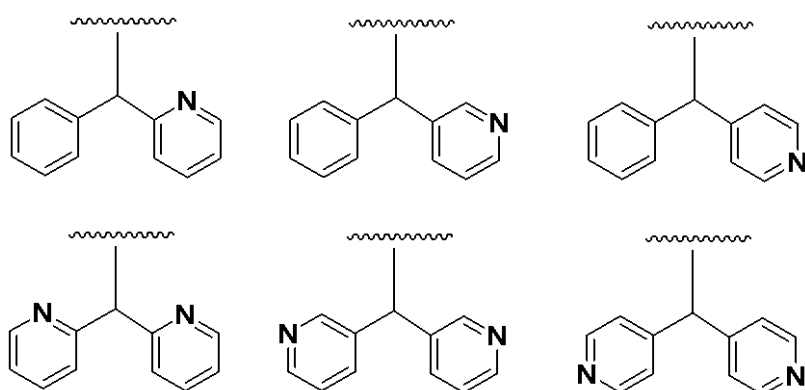


等が挙げられる。好ましい態様としては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル等が挙げられる。

## 【0046】

「複素環アルキル」とは、1または2以上の複素環式基で置換されているアルキルを意味し、アルキル部分は炭素環式基で置換されているものも含む。「複素環アルキル」の例として、ピリジルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、フラニルメチル、モルホリニルエチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフェニルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、イソピラゾリルメチル、ピロリジニルメチル、ベンズオキサゾリルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、以下に示される基：

## 【化19】



等が挙げられる。好ましい態様としては、ピリジルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、フラニルメチル、モルホリニルエチルが挙げられる。

## 【0047】

「炭素環オキシアルキル」の例として、フェニルオキシメチル、フェニルオキシエチル、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチル、シクロブチルオキシメチル、シクロブチルオキシエチル、シクロヘキシルオキシメチル、シクロヘキシルオキシエチル等が挙げられる。好ましい態様としては、フェニルオキシメチル、フェニルオキシエチルが挙げられる。

## 【0048】

「複素環オキシアルキル」の例として、ピリジルオキシメチル、ピリジルオキシエチル、モルホリニルオキシメチル、モルホリニルオキシエチル、ベンズオキサゾリルオキシメチル等が挙げられる。好ましい態様としては、ピリジルオキシメチル、モルホリニルオキシメチル等が挙げられる。

## 【0049】

「炭素環アルキルオキシ」とは、アルキル部分が1または2以上の炭素環式基で置換されているアルキルオキシを示し、「炭素環アルキルオキシ」の例として、フェニルメチルオキシ、フェニルエチルオキシ、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ等が挙げられる。好ましい態様としては、フェニルメチルオキシ、シクロプロピルメチルオキシ等が挙げられる。

## 【0050】

「複素環アルキルオキシ」とは、アルキル部分が1または2以上の複素環式基で置換さ

10

20

30

40

50



れているアルキルオキシを示し、アルキル部分は炭素環式基で置換されているものも含む。「複素環アルキルオキシ」の例として、ピリジルメチルオキシ、ピリジリエチルオキシ、イミダゾリルメチルオキシ、イミダゾリリエチルオキシ、ベンズオキサゾリルメチルオキシ、ベンズオキサゾリリエチルオキシ等が挙げられる。

**【0051】**

「アルキルオキシアルキル」の例として、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、イソプロピルオキシメチル、tert-ブチルオキシメチル等が挙げられる。好ましい態様としては、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル等が挙げられる

10

**【0052】**

「アルキルオキシアルキルオキシ」の例として、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロピルオキシ、メトキシブチルオキシ、エトキシプロピルオキシ、エトキシブチルオキシ、イソプロピルオキシメチルオキシ、tert-ブチルオキシメチルオキシ等が挙げられる。好ましい態様としては、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ等が挙げられる。

**【0053】**

「アルキルオキシカルボニルオキシ」の例として、メチルオキシカルボニルオキシ、エチルオキシカルボニルオキシ、プロピルオキシカルボニルオキシ、イソプロピルオキシカルボニルオキシ、tert-ブチルオキシカルボニルオキシ、イソブチルオキシカルボニルオキシ、sec-ブチルオキシカルボニルオキシ、ペンチルオキシカルボニルオキシ、イソペンチルオキシカルボニルオキシ、ヘキシルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルオキシカルボニルオキシ、エチルオキシカルボニルオキシ、プロピルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。

20

**【0054】**

「アルキルカルボニルオキシ」の例として、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、sec-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

30

**【0055】**

「アルキルアミノ」の例として、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-イソプロピル-N-エチルアミノ等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる。

**【0056】**

「アルキルカルボニルアミノ」の例として、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、sec-ブチルカルボニルアミノ等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ等が挙げられる。

40

**【0057】**

「アルキルアミノカルボニル」の例として、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、N,N-ジイソプロピルアミノカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノカルボニル、N-イソプロピル-N-エチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。

**【0058】**

「アルキルスルホニル」の例として、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピル

50

スルホニル、イソプロピルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

【0059】

「アルキルスルフィニル」の例として、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等が挙げられる。

【0060】

「アルキルスルホニルアミノ」の例として、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、tert-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、sec-ブチルスルホニルアミノ等が挙げられる。好ましい態様としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

10

【0061】

「アルケニルオキシ」の例として、エチレニルオキシ、1-プロピレニルオキシ、2-プロピレニルオキシ、1-ブチレニルオキシ、2-ブチレニルオキシ、3-ブチレニルオキシ等が挙げられる。

【0062】

「ハロゲノアルキル」の例として、モノフルオロメチル、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、モノクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 2-ジブromoエチル、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル等が挙げられる。好ましい態様としては、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル等が挙げられる。

20

【0063】

「ハロゲノアルキルオキシ」の例として、モノフルオロメトキシ、モノフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリクロロエトキシ等が挙げられる。好ましい態様としては、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ等が挙げられる。

30

【0064】

「アルキルチオ」の例として、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等が挙げられる。

【0065】

「ヒドロキシアルキル」の例として、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等が挙げられる。

【0066】

「炭素環アルキルオキシアルキル」の例として、ベンジルオキシメチル、ベンジルオキシエチル、ベンズヒドリルオキシメチル等が挙げられる。

【0067】

「複素環アルキルオキシアルキル」の例として、ピリジルメチルオキシメチル、ピリジルメチルオキシエチル等が挙げられる。

40

【0068】

「ハロゲノアルキルカルボニルアミノ」の例として、トリフルオロメチルカルボニルアミノ、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルカルボニルアミノ等が挙げられる。

【0069】

「炭素環カルボニル」の例として、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

【0070】

「炭素環オキシ」の例として、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、シクロプロピルオキ

50

シ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

【0071】

「炭素環オキシカルボニル」の例として、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0072】

「複素環カルボニル」の例として、ピリジルカルボニル、ベンズオキサゾリルカルボニル、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル等が挙げられる。

【0073】

「複素環オキシ」の例として、ピリジルオキシ、ベンズオキサゾリルオキシ、モルホリニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ等が挙げられる。

10

【0074】

「複素環オキシカルボニル」の例として、ピリジルオキシカルボニル、ベンズオキサゾリルオキシカルボニル、モルホリニルオキシカルボニル、テトラヒドロピラニルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0075】

置換基群 A とは、以下に示される基である。

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロシアルキル、カルボキシアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ。

20

置換基群 A における好ましい態様としては、ハロゲン、カルボキシ、アルキル、アルキルオキシ、炭素環式基、複素環式基、および炭素環アルキルチオが挙げられる。

【0076】

置換基群 B とは、以下に示される基である。

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロシアルキル、カルボキシアルキル、炭素環アルキルオキシ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルオキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキルチオ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルチオ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキルオキシアルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルオキシアルキル。

40

置換基群 B における好ましい態様としては、ハロゲン、アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキルチオが挙げられる。ここで、置換基群 B における置換基群 A の好ましい態様としては、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲノアルキル、アルキルチオ等が挙げられる。

50

## 【0077】

置換基群Eとは、以下に示される基である。

アルキル、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルキルオキシアルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、およびアルキルスルホニル。

置換基群Eの好ましい態様としては、アルキル等が挙げられる。

## 【0078】

置換基群Fとは、以下に示される基である。

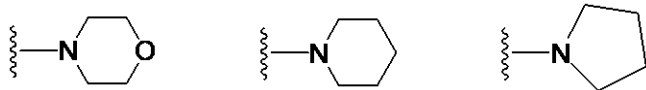
ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、アミノ、オキソ、ニトロ、アルキルオキシ、アルキルチオ、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、ハロゲンアルキルオキシ、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲンアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノ。

置換基群Fの好ましい態様としては、ハロゲン、カルボキシ、アルキルオキシ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキルチオ等が挙げられる。

## 【0079】

「 $R^{X1}$ および $R^{X2}$ 、 $R^{X9}$ および $R^{X10}$ 、 $R^{X17}$ および $R^{X18}$ 、 $R^{X20}$ および $R^{X21}$ 、ならびに $R^{X24}$ および $R^{X25}$ は、隣接する原子と一緒にって複素環を形成していてもよく」、 $R^{Y7}$ および $R^{Y8}$ 、ならびに $R^{Y9}$ および $R^{Y10}$ は、隣接する原子と一緒にって複素環を形成していてもよく」、 $R^{Z7}$ および $R^{Z8}$ 、ならびに $R^{Z9}$ および $R^{Z10}$ は、隣接する原子と一緒にって複素環を形成していてもよく」、および「 $R^{V5}$ および $R^{V6}$ は、隣接する原子と一緒にって複素環を形成していてもよく」とは、N原子を有する複素環を意味し、例えば、以下に示す基：

## 【化20】



等を包含する。

## 【0080】

本明細書中、以下に示される式：

10

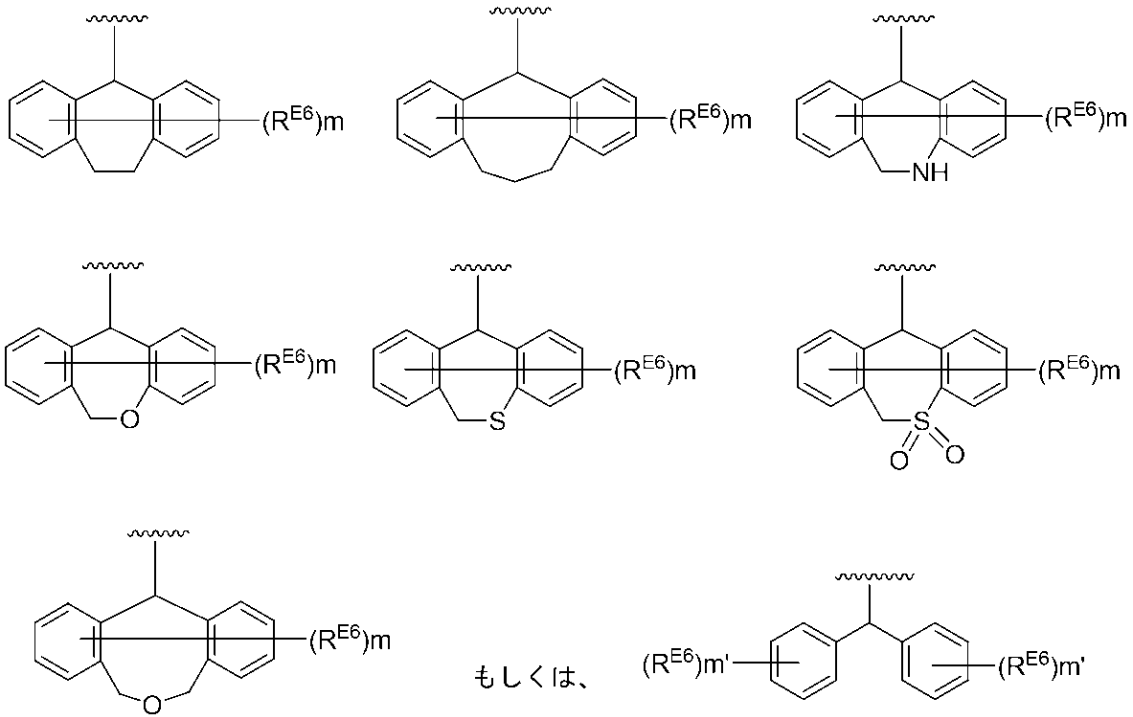
20

30

40

50

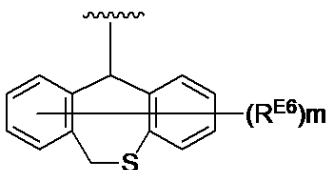
## 【化 2 1】



における、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群 A から選択される基であり、置換基群 A は前記と同意義である。 $m$ は 0 ~ 7 の整数であり、好ましくは 0 ~ 6 の整数であり、より好ましくは 0 ~ 4 の整数であり、特に好ましくは 0 ~ 2 の整数である。 $m'$ は、それぞれ独立して、0 ~ 4 の整数であり、好ましくは 0 ~ 2 の整数である。

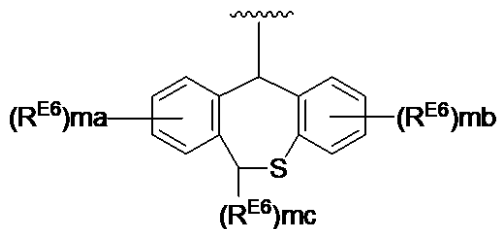
例えば、以下の式：

## 【化 2 2】



において、以下に示される置換基

## 【化 2 3】



(式中、 $ma + mb + mc = m$ であり、 $R^{E6}$ は項目 1 1 と同意義である)

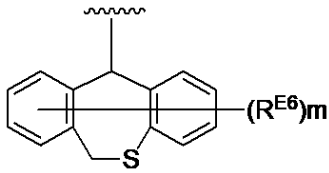
に示されるように、置換基  $R^{E6}$  が 2 個のベンゼン環上および硫黄原子を含有する 7 員環が有するいずれかの水素原子が、 $R^{E6}$  で置き換わってもよいことを意味し、それぞれの  $R^{E6}$  は、同一でも異なっても良い。

$ma$  は 0 ~ 3 の整数が好ましく、 $mb$  は 0 ~ 3 の整数が好ましく、および  $mc$  は 0 もしくは 1 の整数が好ましい。 $ma$  は 0 もしくは 2 の整数がより好ましく、 $mb$  は 0 もしくは 1 の整数がより好ましく、および  $mc$  は 0 がより好ましい。

例えば、以下の式：

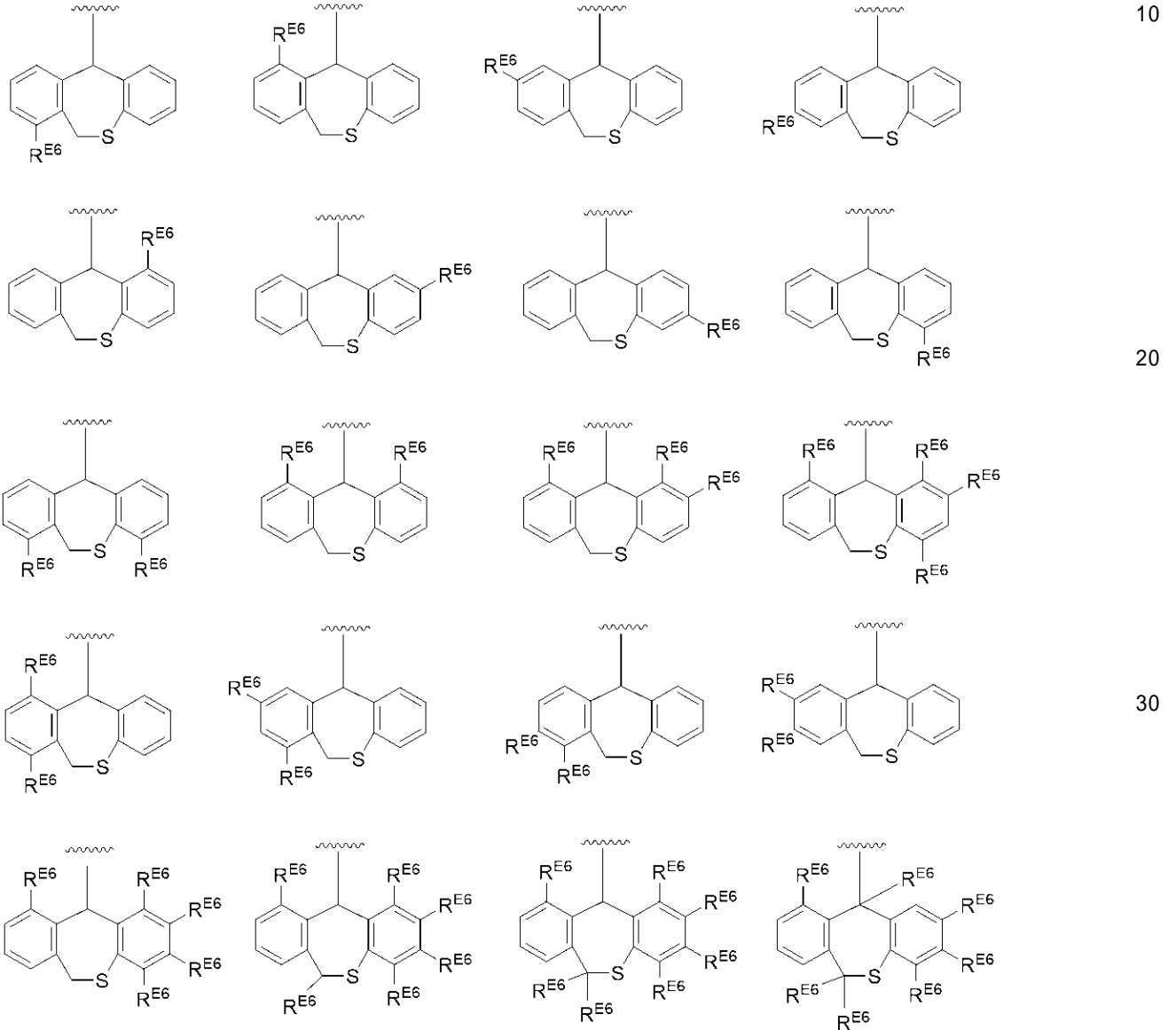
50

## 【化 2 4】



において、以下に示される置換基

## 【化 2 5】



10

20

30

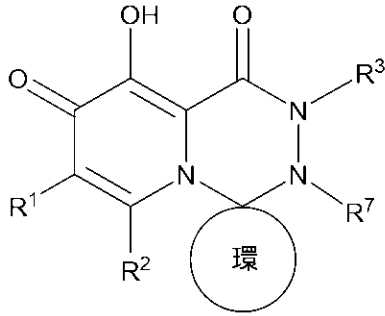
40

(式中、 $R^{E6}$  は項目 1 1 と同意義である)  
等を包含する。

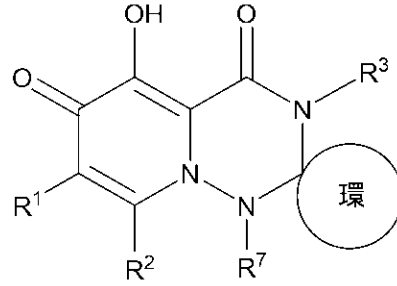
## 【0081】

「 $R^5$  および  $R^6$  は、隣接する原子と一緒に置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、以下に示す式 (I - 1') または (I - 2') :

## 【化 2 6】



(I-1')

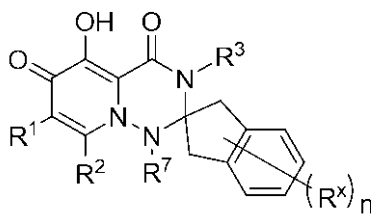
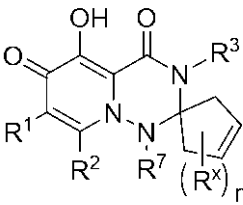
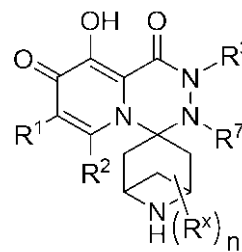
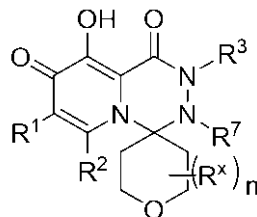
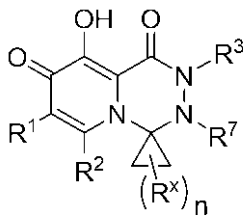


(I-2')

(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , および  $R^7$  は項目 1 と同意義である) を意味し、環とは、置換基群 B から選択される同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい炭素環または置換基群 B から選択される 1 または 2 以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい複素環である。該炭素環または該複素環は好ましくは 5 ~ 12 員環である。「該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、式 (I-1') または式 (I-2') における環がさらに縮環している場合、架橋構造を有している場合、および縮合環部分に架橋構造を有している場合等を含む。

置換基群 B は、上記式 (I-1') または式 (I-2') における環、該環に縮環している環、および該環の架橋構造部分のいずれにも結合していてもよいことを示す。該架橋構造は、任意の位置に O、N、および S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含んでもよいアルキレンまたは任意の位置に O、N、および S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含んでもよいアルケニレンが好ましい。

## 【化 2 7】



(式中、 $R^x$  は置換基群 B から選択される置換基であり、 $n$  は 0 ~ 4 の整数であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^7$  は項目 1 と同意義である) 等が挙げられる。

## 【0082】

「 $R^8$  および  $R^9$  は、隣接する原子と一緒に置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」とは、以下に示す式 (I-3') :

10

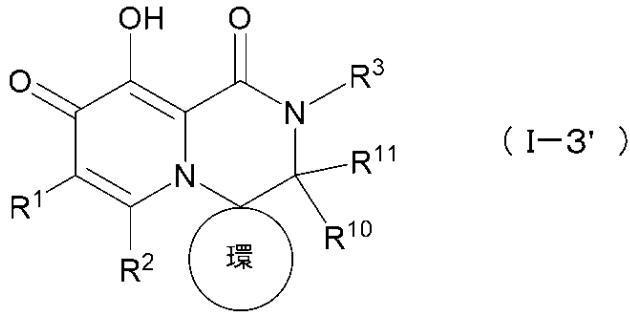
20

30

40

50

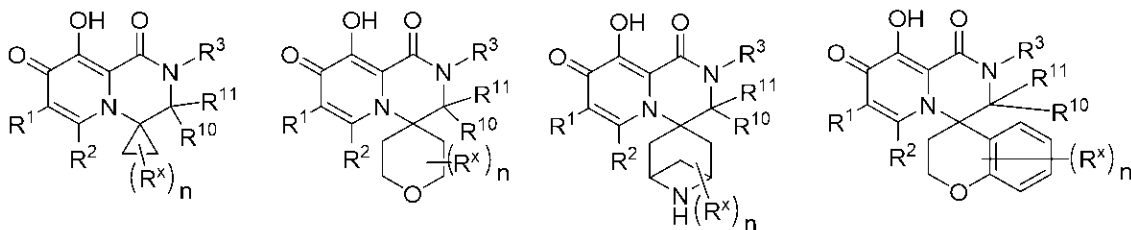
## 【化28】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ は項目1と同意義である)を意味し、環とは、置換基群Bから選択される同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい炭素環または置換基群Bから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい複素環である。該炭素環または該複素環は好ましくは5~12員環である。「該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、式(I-3')における環がさらに縮環している場合、架橋構造を有している場合、および縮合環部分に架橋構造を有している場合等を包含する。置換基群Bは、上記式(I-3')における環、該環に縮環している環、および該環の架橋構造部分のいずれにも結合していてもよいことを示す。該架橋構造は、任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでいてもよいアルキレンまたは任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでいてもよいアルケニレンが好ましい。

式(I-3')の例として、以下の式に示す化合物：

## 【化29】

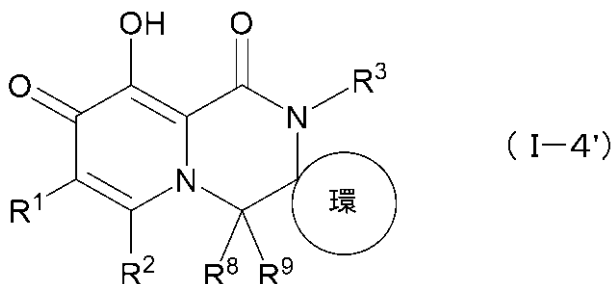


(式中、 $R^x$ は置換基群Bから選択される置換基であり、 $n$ は0~4の整数であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ は項目1と同意義である。)等が挙げられる。

## 【0083】

「 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」とは、以下に示す式：

## 【化30】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、および $R^9$ は項目1と同意義である)を意味し、環とは、置換基群Bから選択される同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい炭素環または置換基群Bから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任

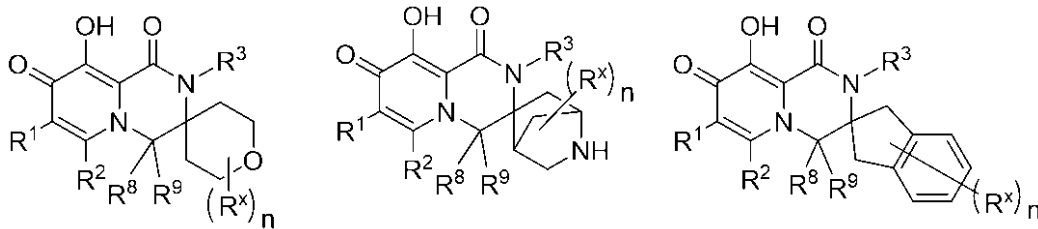


意の位置で置換されていても良い複素環である。該炭素環または該複素環は好ましくは5～12員環である。「該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、式(I-4')における環がさらに縮環している場合、架橋構造を有している場合、および縮合環部分に架橋構造を有している場合等を包含する。置換基群Bは、上記式(I-4')における環、該環に縮環している環、および該環の架橋構造部分のいずれかにも結合していてもよいことを示す。該架橋構造は、任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでいても良いアルキレンまたは任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでいても良いアルケニレンが好ましい。

式(I-4')の例として、以下の式に示す化合物：

10

【化31】



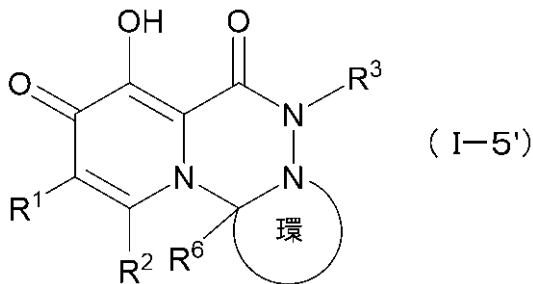
(式中、 $R^x$ は置換基群Bから選択される置換基であり、 $n$ は0～4の整数であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、および $R^9$ は項目1と同意義である。)等が挙げられる。

20

【0084】

「1)  $A^1$ が $CR^5R^6$ 、および $A^2$ が $NR^7$ の場合、 $R^5$ および $R^7$ は、隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」とは、以下に示す式(I-5')：

【化32】



30

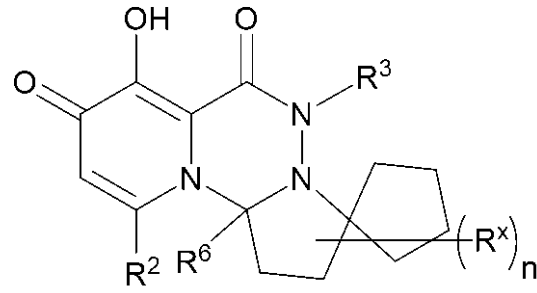
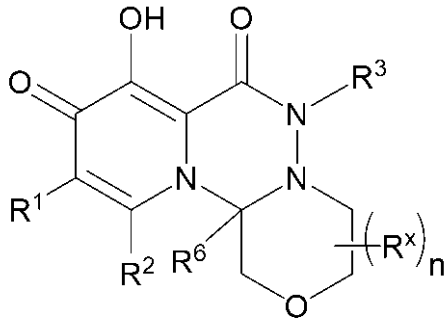
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^6$ は項目1と同意義である)を意味し、環とは、置換基群Bから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい複素環である。該複素環は好ましくは5～12員環である。また、「該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、式(I-5')における環がさらに縮環している場合、スピロ環を形成する場合、および該環、縮合している環および/またはスピロ環に架橋構造を有する場合等を包含する。置換基群Bは、上記式(I-5')における環、該環に縮環している環、スピロ環を形成している環、および該環の架橋構造部分のいずれかにも結合していてもよいことを示す。該架橋構造は、任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでいても良いアルキレンまたは任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでいても良いアルケニレンが好ましい。

40

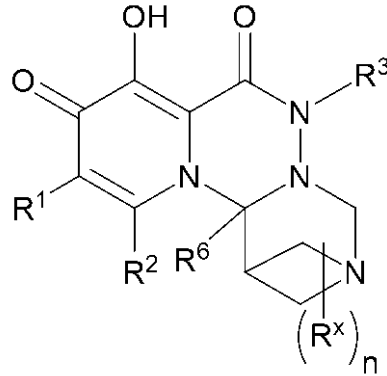
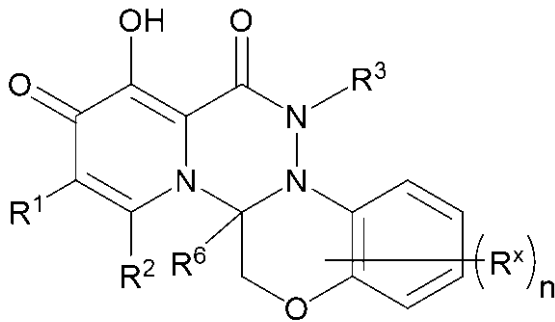
式(I-5')の例として、以下の式に示す化合物：

50

## 【化 3 3】



10



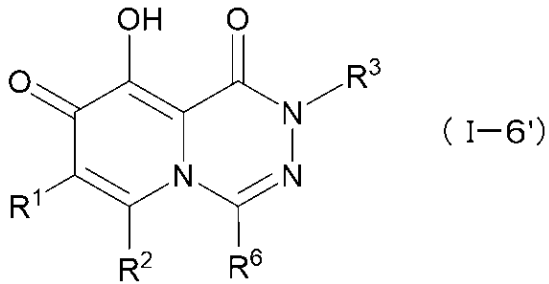
20

(式中、 $R^x$ は置換基群Bから選択される置換基であり、 $n$ は0~4の整数であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^6$ は項目1と同意義である)等が挙げられる。

## 【0085】

「 $A^1$ が $CR^5R^6$ 、および $A^2$ が $NR^7$ の場合、 $R^5$ および $R^7$ は隣接する原子を一緒になって結合を形成していてもよく」とは、以下に示す式(I-6'):

## 【化 3 4】



30

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^6$ は項目1と同意義である)を意味する。

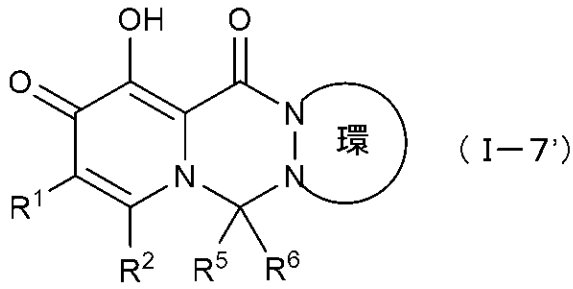
## 【0086】

「 $A^1$ が $CR^5R^6$ 、および $A^2$ が $NR^7$ の場合、 $R^3$ と $R^7$ は隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、以下に示す式(I-7'):

40

50

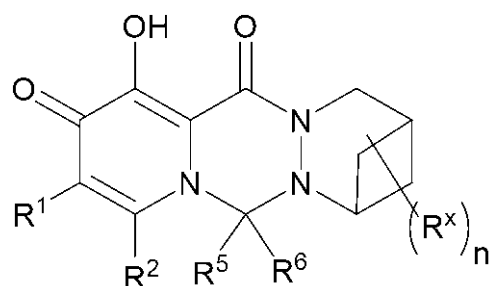
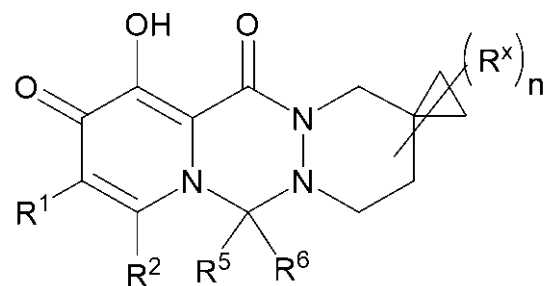
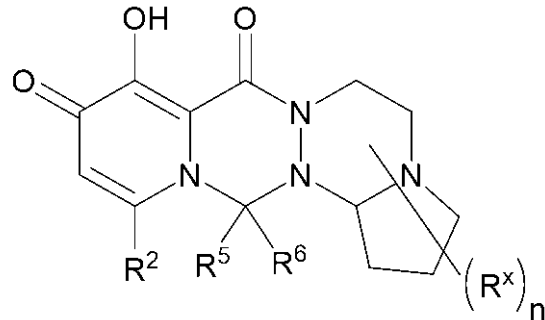
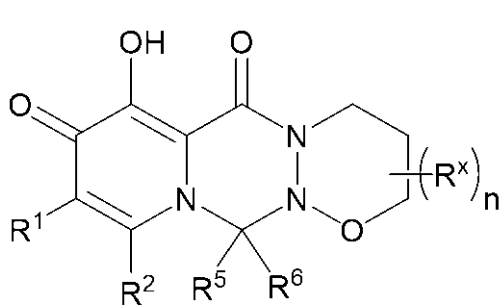
## 【化35】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は項目1と同意義である)を意味し、環とは、置換基群Bから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい複素環である。該複素環は好ましくは5～12員環である。また、「該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、式(I-7')における環がさらに縮環している場合、スピロ環を形成する場合、および該環、縮合している環および/またはスピロ環に架橋構造を有する場合等を包含する。置換基群Bは、上記式(I-7')における環、該環に縮環している環、スピロ環を形成している環、および該環の架橋構造部分のいずれかにも結合していてもよいことを示す。該架橋構造は、任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでも良いアルキレンまたは任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでも良いアルケニレンが好ましい。

式(I-7')の例として、以下の式に示す化合物：

## 【化36】



(式中、 $R^x$ は置換基群Bから選択される置換基であり、 $n$ は0～4の整数であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は項目1と同意義である)等が挙げられる。

## 【0087】

「 $A^1$ がNR<sup>7</sup>、および $A^2$ がCR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>の場合、 $R^7$ および $R^5$ は、隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」とは、以下に示す式(1-8')：

10

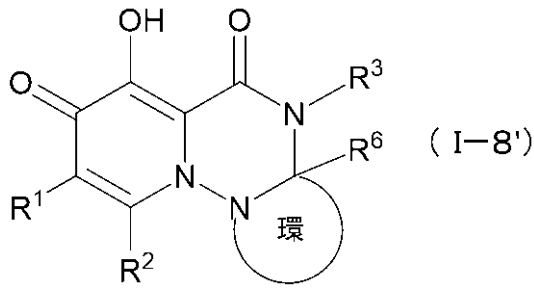
20

30

40

50

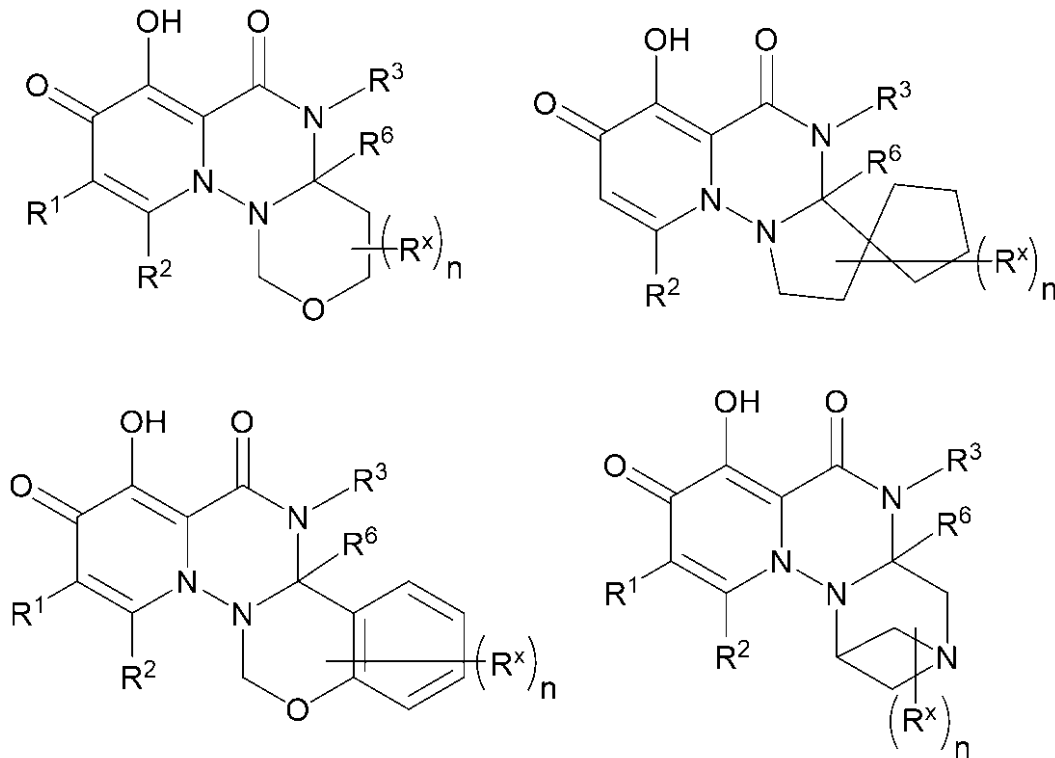
## 【化 3 7】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^6$ は項目1と同意義である)を意味し、環とは、置換基群Bから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい複素環である。該複素環は好ましくは5～12員環である。また、「該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、式(I-8')における環がさらに縮環している場合、スピロ環を形成する場合、および該環、縮合している環および/またはスピロ環に架橋構造を有する場合等を包含する。置換基群Bは、上記式(I-8')における環、該環に縮環している環、スピロ環を形成している環、および該環の架橋構造部分のいずれにも結合していてもよいことを示す。該架橋構造は、任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでもよいアルキレンまたは任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでもよいアルケニレンが好ましい。

式(I-8')の例として、以下の式に示す化合物：

## 【化 3 8】



(式中、 $R^x$ は置換基群Bから選択される置換基であり、 $n$ は0～4の整数であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^6$ は項目1と同意義である)等が挙げられる。

## 【0088】

「 $A^1$ が $N R^7$ 、および $A^2$ が $C R^5 R^6$ の場合、 $R^7$ および $R^5$ は隣接する原子を一緒になって結合を形成していてもよく」とは、以下に示す式(I-9')：

10

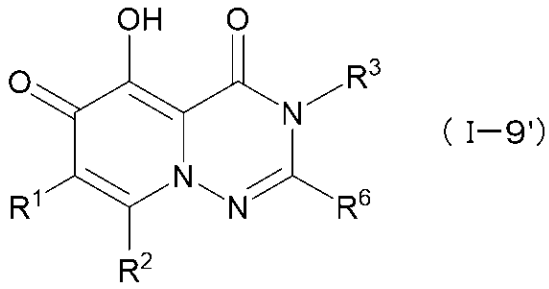
20

30

40

50

## 【化 3 9】

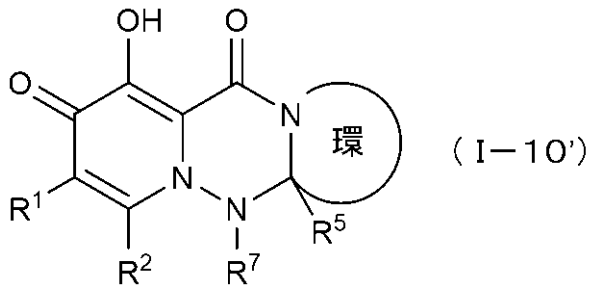


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^6$ は項目1と同意義である)を意味する。

## 【0089】

「 $A^1$ が $NR^7$ 、および $A^2$ が $CR^5R^6$ の場合、 $R^3$ と $R^6$ は隣接する原子と一緒になって置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」とは、以下に示す式( I - 10' ) :

## 【化 4 0】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、および $R^7$ は項目1と同意義である)を意味し、環とは、置換基群Bから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい複素環である。該複素環は好ましくは5~12員環である。また、「該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、式( I - 10' )における環がさらに縮環している場合、スピロ環を形成する場合、および該環、縮合している環および/またはスピロ環に架橋構造を有する場合等を包含する。置換基群Bは、上記式( I - 10' )における環、該環に縮環している環、スピロ環を形成している環、および該環の架橋構造部分のいずれにも結合していてもよいことを示す。該架橋構造は、任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでも良いアルキレンまたは任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでも良いアルケニレンが好ましい。

式( I - 10' )の例として、以下の式に示す化合物 :

10

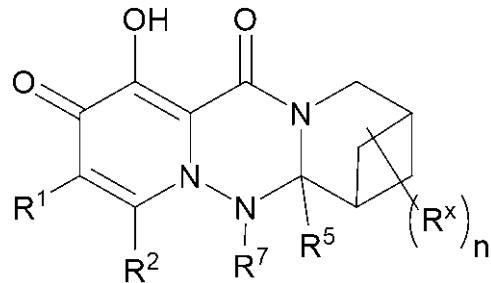
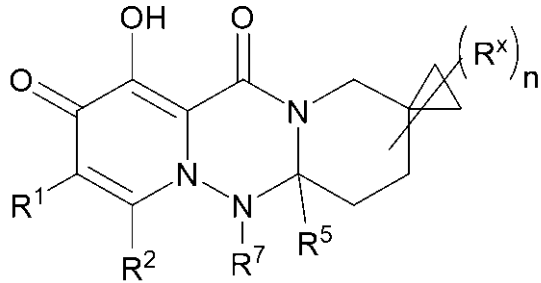
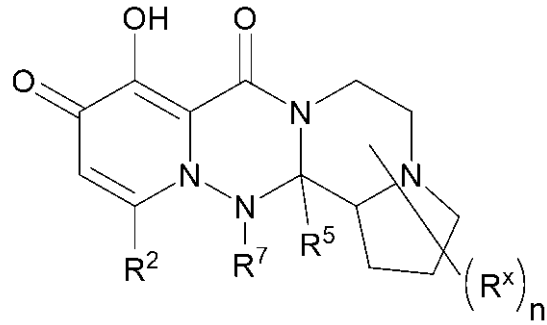
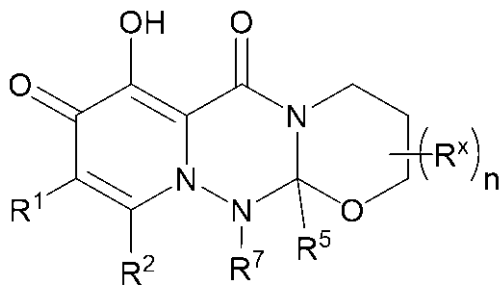
20

30

40

50

## 【化 4 1】

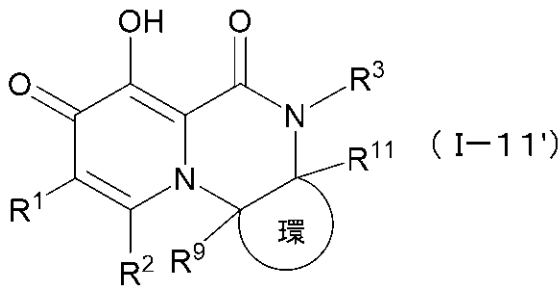


(式中、 $R^x$ は置換基群Bから選択される置換基であり、 $n$ は0～4の整数であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、および $R^7$ は項目1と同意義である)等が挙げられる。

## 【0090】

「 $A^1$ が $CR^8R^9$ 、および $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ の場合、 $R^8$ および $R^{10}$ は、隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」とは、以下に示す式(I-11'):

## 【化 4 2】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、および $R^{11}$ は項目1と同意義である)を意味し、環とは、置換基群Bから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい複素環である。該複素環は好ましくは5～12員環である。また、「該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、式(I-11')における環がさらに縮環している場合、スピロ環を形成する場合、および該環、縮合している環および/またはスピロ環に架橋構造を有する場合等を包含する。置換基群Bは、上記式(I-11')における環、該環に縮環している環、スピロ環を形成している環、および該環の架橋構造部分のいずれかにも結合していてもよいことを示す。該架橋構造は、任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでもよいアルキレンまたは任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでもよいアルケニレンが好ましい。

式(I-11')の例として、以下の式に示す化合物:

10

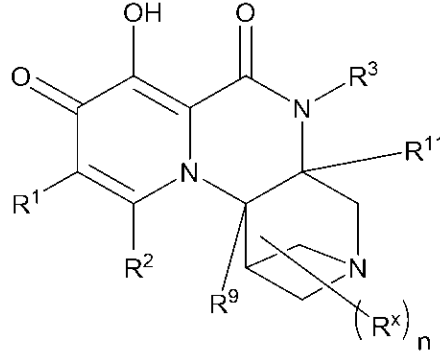
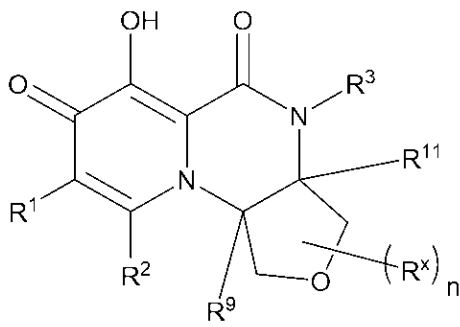
20

30

40

50

## 【化43】



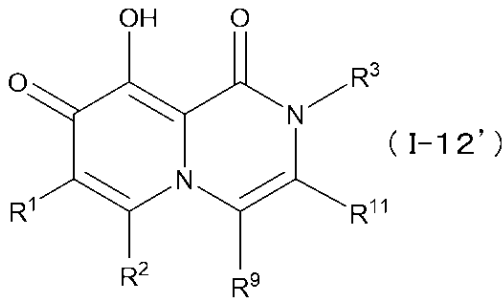
10

(式中、 $R^x$ は、置換基群Bから選択される置換基であり、 $n$ は0~4の整数であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、および $R^{11}$ は項目1と同意義である)等が挙げられる。

## 【0091】

「 $A^1$ が $CR^8R^9$ 、および $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ の場合、 $R^8$ および $R^{10}$ は、隣接する原子と一緒に結合を形成していてもよく」とは、以下に示す式(I-12'):

## 【化44】



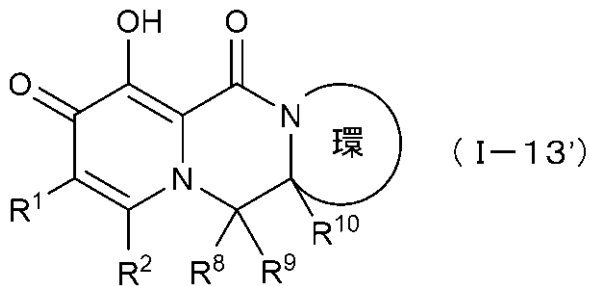
20

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、および $R^{11}$ は項目1と同意義である)を意味する。

「 $A^1$ が $CR^8R^9$ 、および $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ の場合、 $R^3$ および $R^{11}$ は、隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく」とは、以下に示す式(I-13'):

30

## 【化45】



40

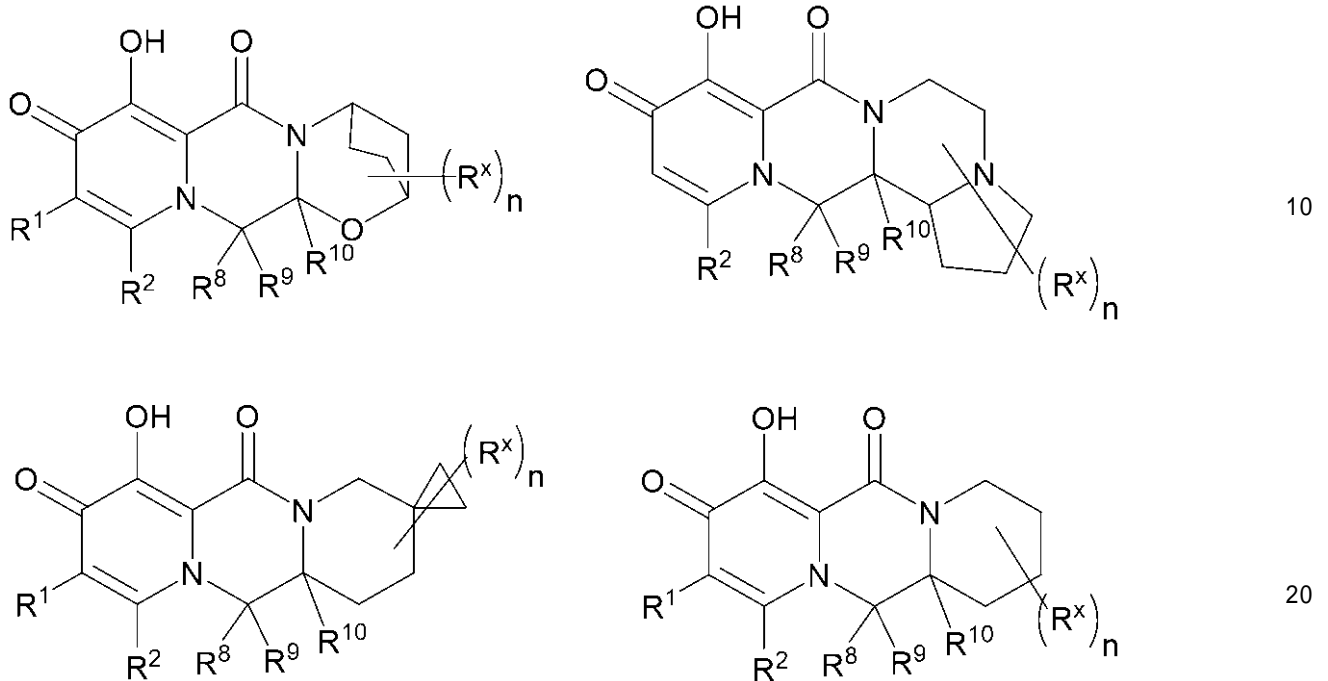
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{10}$ は項目1と同意義である)を意味し、環とは、環とは、置換基群Bから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい複素環である。該複素環は好ましくは5~12員環である。また、「該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく」とは、式(I-13')における環がさらに縮環している場合、スピロ環を形成する場合、および該環、縮合している環および/またはスピロ環に架橋構造を有する場合等を包含する。置換基群Bは、上記式(I-13')における環、該環に縮環している環、スピロ環を形成している環、および該環の架橋構造部分のいずれかにも結合していてもよいことを示す。該架橋構造は、任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上の

50

ヘテロ原子を含んでも良いアルキレンまたは任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでもよいアルケニレンが好ましい。

式(I-13')の例をして、以下に示す化合物：

【化46】



(式中、 $R^x$ は置換基群Bから選択される置換基であり、 $n$ は0~4の整数であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{10}$ は項目1と同意義である)等が挙げられる。

【0092】

「置換基群Bで置換されていてもよい炭素環」、「置換基群Bで置換されていてもよい複素環」、ならびに、式(I-1')~(I-5')、(I-7')、(I-8')、(I-10')、(I-11')、および(I-13')の「環」における好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、炭素環アルキルオキシ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルである。より好ましくは、非置換、ハロゲン、カルボキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルである。さらに好ましくは、非置換、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Cで置換されていてもよい複素環アルキルである。

ここで、置換基群Cとは、ハロゲン、オキソ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキル、複素環アルキル、炭素環アルキルオキシ、および複素環アルキルオキシからなる群である。

30

40

【0093】

$R^x$ は、水素原子または置換基群Bから選択される置換基である。好ましい $R^x$ としては、水素原子、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、炭素環アルキルオキシ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、置換基群A

50



で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルである。より好ましくは、水素原子、ハロゲン、カルボキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルである。さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 C で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 C で置換されていてもよい複素環アルキルである。

n は 0 ~ 4 の整数であり、好ましくは、0 ~ 2 の整数である。

10

【0094】

「置換基群 F で置換されていてもよいアルキル」および「置換基群 D で置換されていてもよいアルキル」の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンタン-2-イル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、エトキシカルボニルプロピル、シアノメチル、シアノエチル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、エチルオキシカルボニルエチル、メトキシメチル、ジメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシメチル、プロピルオキシメチル、アミノプロピル、ジメチルアミノメチル、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、シクロプロピルメチルオキシメチル、メチルスルホニルアミノメチル、メチルアミノカルボニルエチル、1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル、1,1,1-ジフルオロエチル、1,1,1-トリフルオロエチル、1,1,1-トリフルオロプロピル、トリフルオロメチルオキシエチル、トリフルオロメチルカルボニルアミノメチル、メチルスルホニルエチル、メチルカルボニルオキシエチル、ならびに以下に示される基：

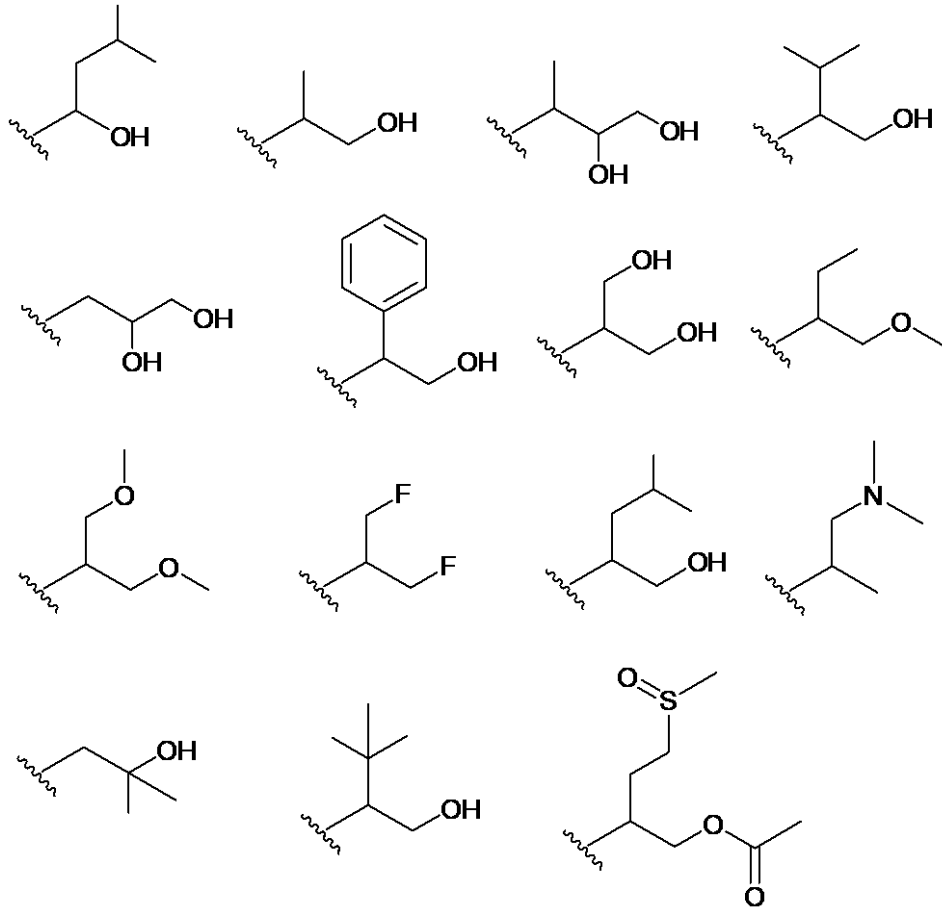
20

30

40

50

## 【化 4 7】



10

20

等が挙げられる。

## 【0095】

「置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル」および「置換基群 C で置換されていてもよいアルケニル」の例としては、エチレニル、3-メチルブテン-2-イル、カルボキシエチレニル、ヒドロキシエチレニル、ジフルオロエチレニル、1-プロペン-2-イル等が挙げられる。

30

## 【0096】

「置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル」および「置換基群 C で置換されていてもよいアルキニル」の例としては、1-プロピニル、1-ブチニル、3,3,3-トリフルオロメチルプロピニル、3-ヒドロキシ-プロピニル等が挙げられる。

## 【0097】

「置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシ」の例としては、メチルオキシ、エチルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシ、ヒドロキシメチルオキシ、ヒドロキシエチルオキシ、カルボキシメチルオキシ、カルボキシエチルオキシ等が挙げられる。

40

## 【0098】

「置換基群 F で置換されていてもよいアルケニルオキシ」の例としては、3-フルオロ-1-プロペニルオキシ、エチレニル、カルボキシエチレニル、ヒドロキシエチレニルオキシ、ジフルオロエチレニルオキシ等が挙げられる。

## 【0099】

「置換基群 F で置換されていてもよいアルキルカルボニル」の例としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ヒドロキシメチルカルボニル、ヒドロキシエチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、2,2,2-トリフルオロメチルカルボニル、カルボキシメチルカルボニル等が挙げられる。

50

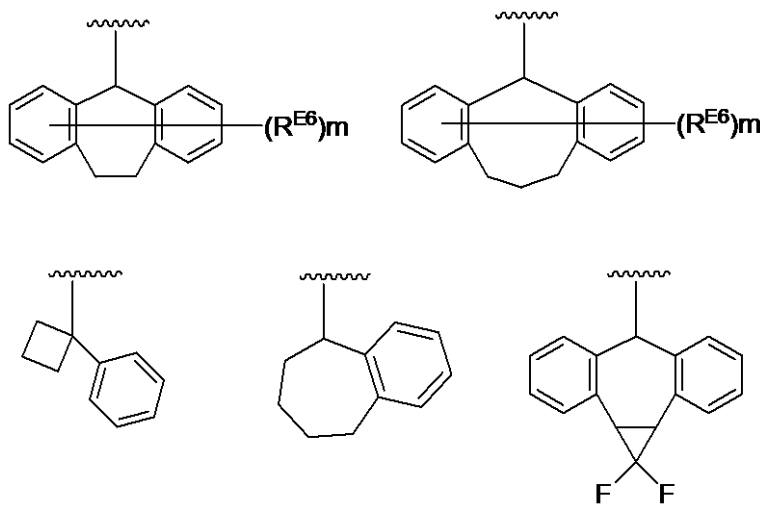
## 【0100】

「置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル」の例としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、トリフルオロメチルオキシカルボニル、トリクロロメチルオキシカルボニル、ヒドロキシメチルオキシカルボニル、ヒドロキシエチルオキシカルボニル、カルボキシメチルオキシカルボニル等が挙げられる。

## 【0101】

「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基」および「置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基」の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントラセニル、アダマンチル、1-ヒドロキシアダマンチル、2-ヒドロキシアダマンチル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロブタニル、ジフルオロシクロヘキシル、ならびに以下に示される基：

## 【化48】



(式中、 $R^{E6}$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される置換基を表し、 $m$  は 0 ~ 7 の整数であり、 $R^{E6}$  が複数存在する場合、該  $R^{E6}$  は同一でも異なってもよい) 等が挙げられる。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および  $R^{7a}$  における「置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基」の好ましい例としては、以下に示される基：

10

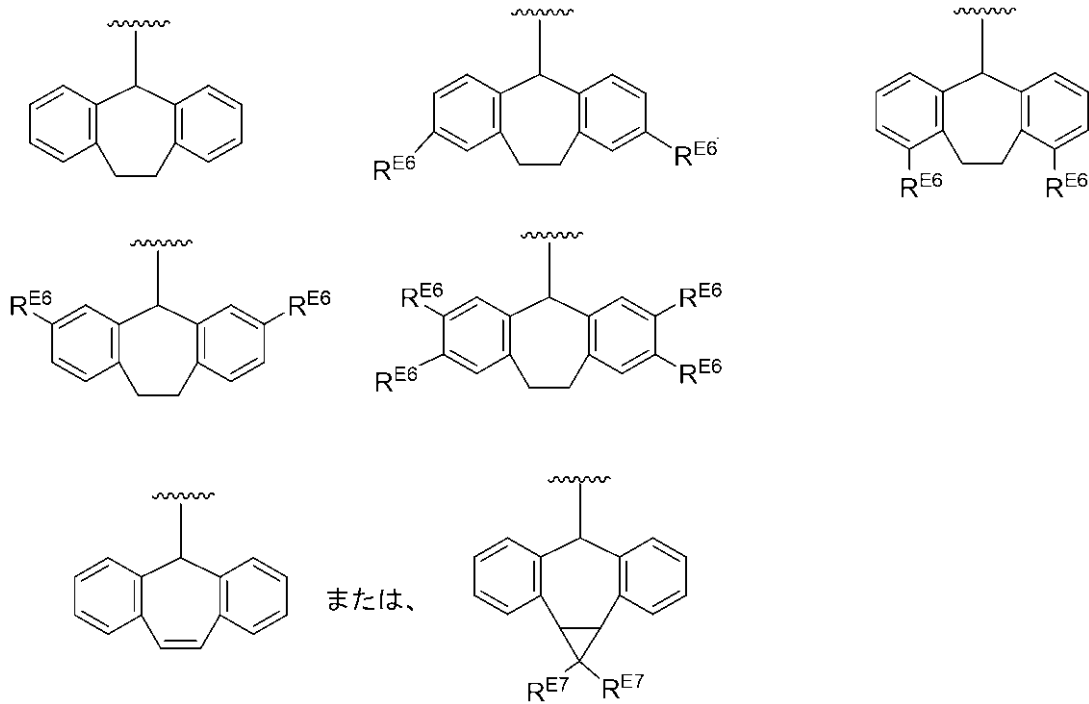
20

30

40

50

## 【化 4 9】



10

20

(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群 A から選択される基であり、好ましくは、ハロゲンまたはアルキルであり； $R^{E7}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたはアルキルであり、好ましくはハロゲンである) が挙げられる。

## 【0102】

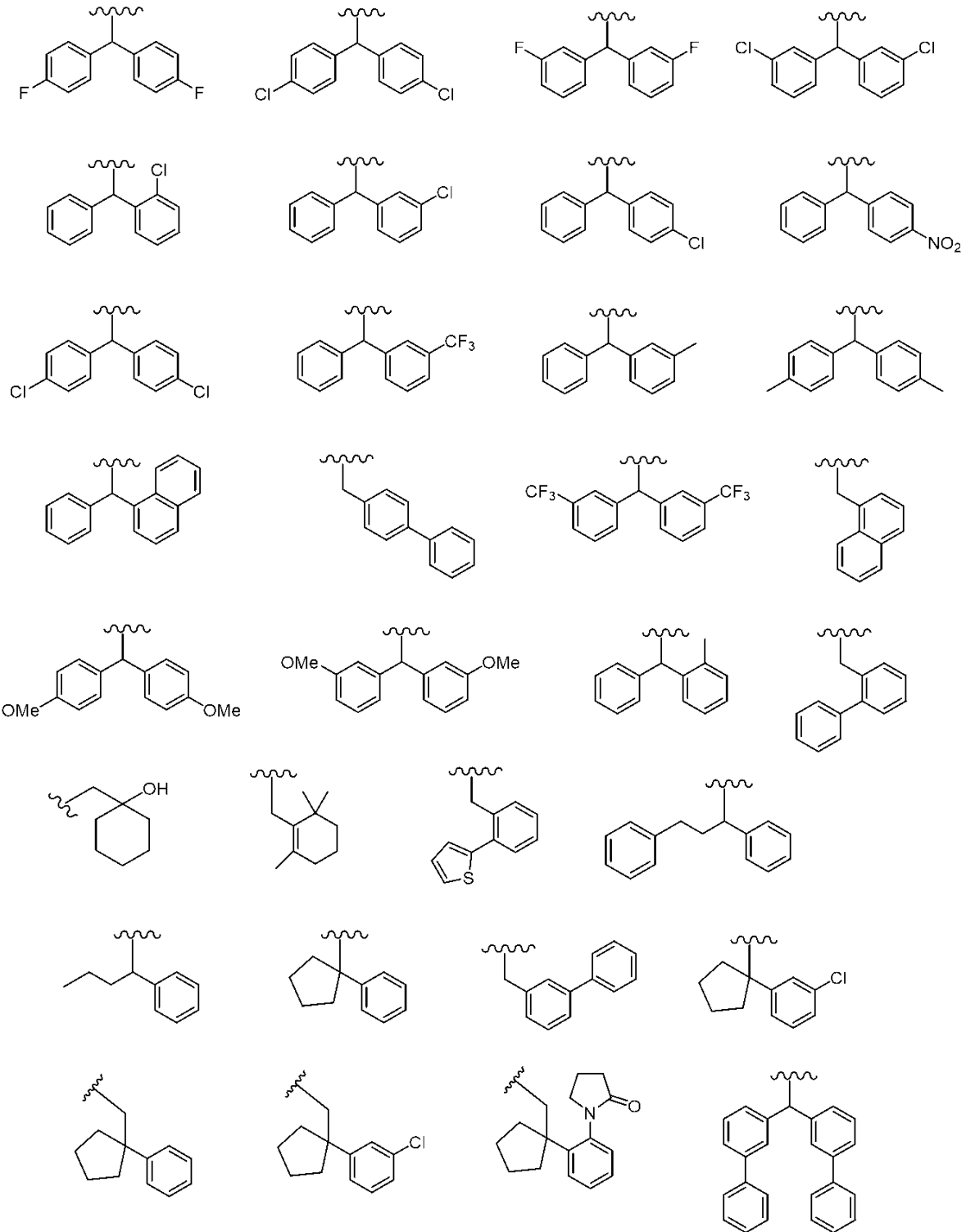
「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル」および「置換基群 B で置換されていても炭素環アルキル」の例としては、シクロプロピルメチル、4 - ヒドロキシベンジル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2 - アミノベンジル、2 - シアノベンジル、2 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、1, 3, 5 - トリフルオロベンジル、3, 4, 5 - トリフルオロベンジル、4 - メトキシベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、2 - フルオロ - 3 - クロロベンジル、ベンズヒドリル、4 - フェニルベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、4 - メチルカルボニルアミノベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル、3, 5 - ジヒドロキシベンジル、ならびに以下に示す基：

30

40

50

## 【化 5 0】



等が挙げられる。

## 【0103】

「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル」および「置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル」の例としては、4 - ヒドロキシフェニルオキシメチル、4 - ヒドロキシフェニルオキシエチル、シクロプロピルオキシメチル、シクロペンチルオキシメチル、4 - フルオロフェニルオキシメチル、4 - フルオロフェニルオキシエチル、4 - トリフルオロメチルフェニルオキシメチル、4 - トリフルオロメチルフェニルオキシエチル、4 - メトキシフェニルオキシメチル、4 - メトキシフェニルオキシエチル等が挙げられる。

## 【0104】

「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル」および「置換基群 B で置換されていてもよい炭素環カルボニル」の例としては、フェニルカルボニル、4-フルオロフェニルカルボニル、4-トリフルオロメチルフェニルカルボニル、4-メトキシフェニルカルボニル、シクロプロピルカルボニル等が挙げられる。

## 【0105】

「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ」および「置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシ」の例としては、フェニルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、4-フルオロフェニルオキシ、4-トリフルオロメチルフェニルオキシ、4-メトキシフェニルオキシ等が挙げられる。

10

## 【0106】

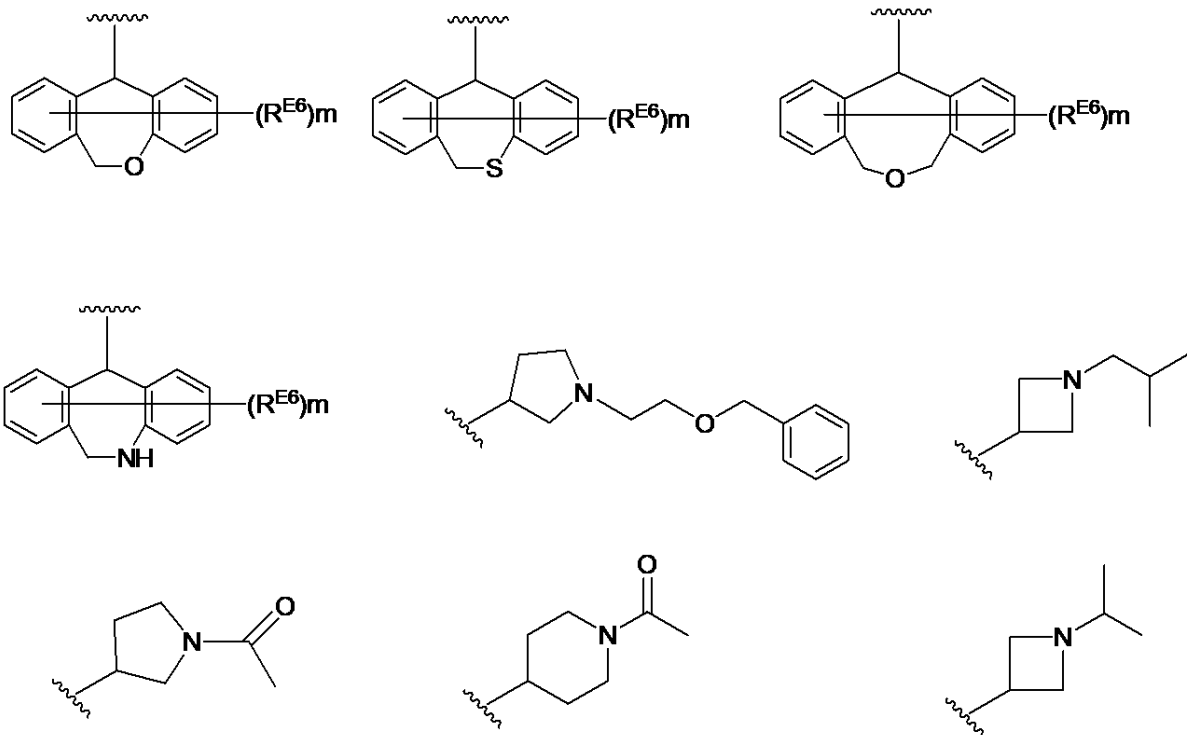
「置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル」および「置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル」の例としては、フェニルオキシカルボニル、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、4-フルオロフェニルオキシカルボニル、4-トリフルオロメチルフェニルオキシカルボニル、4-メトキシフェニルオキシカルボニル等が挙げられる。

## 【0107】

「置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基」および「置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基」の例としては、ピリミジニル、ピリジル、ベンズオキサゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、フリル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、メチルピロリジニル、イソプロピルピロリジニル、メチルスルホニルピロリジニル、ヒドロキシエチルピロリジニル、メチルピペリジニル、メチルピペラジニル、テトラヒドロフリル、ならびに以下に示す基：

20

## 【化51】



30

40

(式中、 $R^{E6}$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される置換基を表し、 $m$  は 0 ~ 7 の整数であり、 $R^{E6}$  が複数存在する場合は、該  $R^{E6}$  は同一でも異なってもよい) 等が挙げられる。

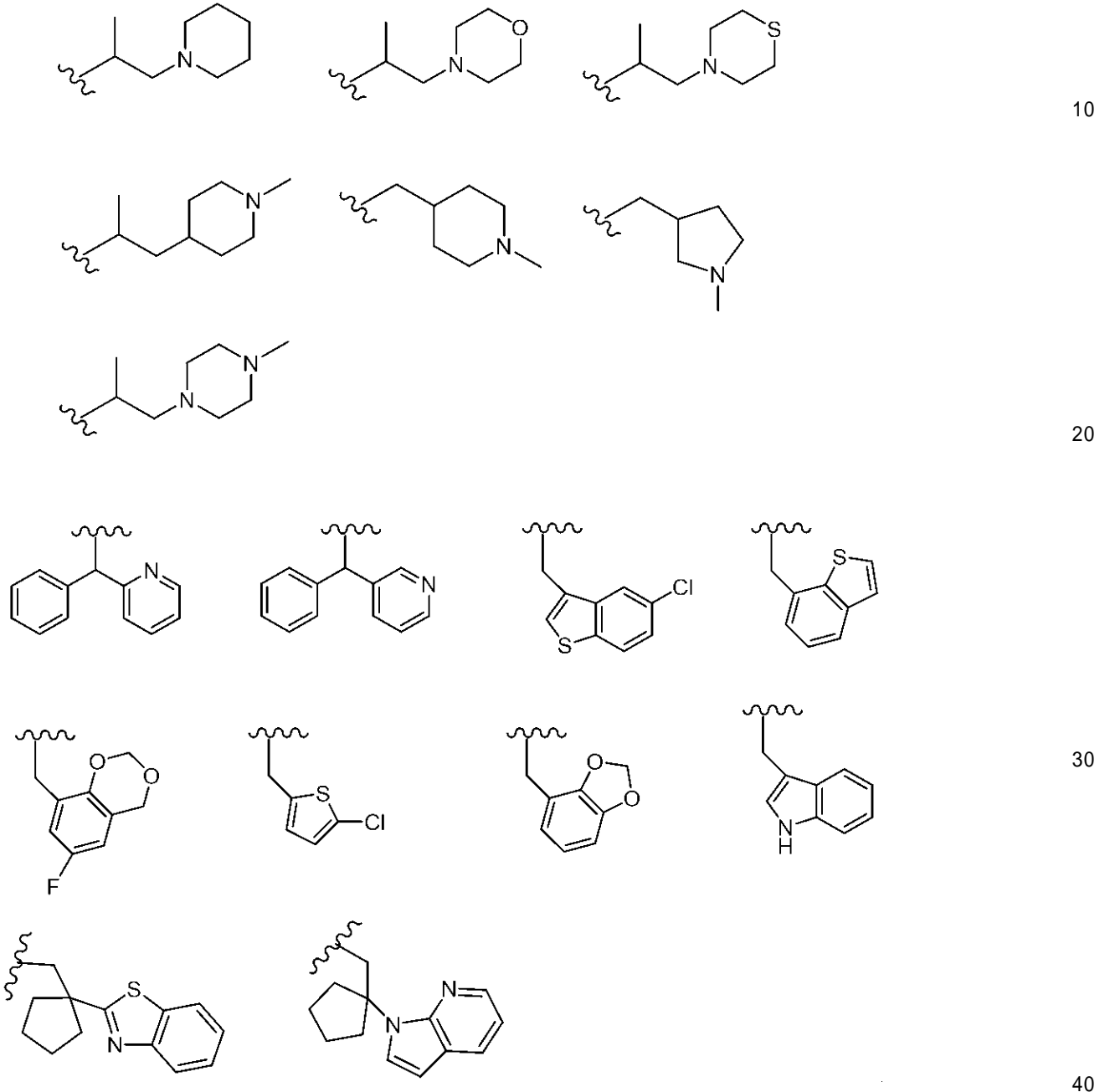
## 【0108】

「置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル」および「置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキル」の例としては、テトラヒドロピラニルメチル、ピリジルメ

50

チル、イソキサゾリルメチル、5 - メチル - イソキサゾリルメチル、3 - メチル - オキサジアゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフェニルメチル、5 - クロロベンゾチオフェニルメチル、チアゾリルメチル、2 - メチルチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、2 - メチルピラゾリルメチル、ジチオフェニルメチル、テトラゾリルメチル、キナゾリルメチル、ならびに以下に示す基：

【化 5 2】



等が挙げられる。

【0109】

「置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシアルキル」および「置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシアルキル」の例としては、テトラヒドロピラニルオキシメチル、ピリジルオキシメチル、イソキサゾリルオキシメチル、5 - メチル - イソキサゾリルオキシメチル、インドリルオキシメチル、ベンゾチオフェニルオキシメチル、5 - クロロベンゾチオフェニルオキシメチル、チアゾリルオキシメチル、2 - メチルチアゾリルオキシメチル、ピラゾリルオキシメチル、2 - メチルピラゾリルオキシメチル等が挙げられる。

【0110】

10

20

30

40

50

「置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル」および「置換基群 B で置換されていてもよい複素環カルボニル」の例としては、テトラヒドロピラニルカルボニル、ピリジルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、5 - メチル - イソキサゾリルカルボニル、インドリルカルボニル、ベンゾチオフェニルカルボニル、5 - クロロベンゾチオフェニルカルボニル、チアゾリルカルボニル、2 - メチルチアゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、2 - メチルピラゾリルカルボニル等が挙げられる。

## 【0111】

「置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ」および「置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシ」の例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、ピリジロオキシ、イソキサゾリルオキシ、5 - メチル - イソキサゾリルオキシ、インドリルオキシ、ベンゾチオフェニルオキシ、5 - クロロベンゾチオフェニルオキシ、チアゾリルオキシ、2 - メチルチアゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、2 - メチルピラゾリルオキシ等が挙げられる。

10

## 【0112】

「置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル」および「置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル」の例としては、テトラヒドロピラニルオキシカルボニル、ピリジロオキシカルボニル、イソキサゾリルオキシカルボニル、5 - メチル - イソキサゾリルオキシカルボニル、インドリルオキシカルボニル、ベンゾチオフェニルオキシカルボニル、5 - クロロベンゾチオフェニルオキシカルボニル、チアゾリルオキシカルボニル、2 - メチルチアゾリルオキシカルボニル、ピラゾリルオキシカルボニル、2 - メチルピラゾリルオキシカルボニル等が挙げられる。

20

## 【0113】

「置換基群 B で置換されていてもよい炭素環」の例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、モノフルオロシクロプロパン、ジフルオロシクロプロパン、ヒドロキシシクロヘキサン、シクロペンタノン、ベンゼン、4 - クロロベンゼン、2 - メチルベンゼン、ナフタレン、フルオレン、スベラン等が挙げられる。

## 【0114】

「置換基群 B で置換されていてもよい複素環」の例としては、アゼチジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、アミノオキサゾール、チアゾール、モルホリン、フルオロモルホリン、キヌクリジン、ピロリジン、メチルペリジン、メチルペラジン、テトラヒドロフラン、ピリジン、ヒドロキシピリジン、ピリミジン、フルオロピリミジン、クマリン、ヒドロキシクマリン、キノリン、フルオロキノリン、ジヒドロジベンゾチエピン等が挙げられる。

30

## 【0115】

式 (I)、式 (I')、式 (I'')、および式 (IA) の各置換基の好ましい態様を以下に示す。式 (I)、式 (I')、式 (I'')、または式 (IA) で示される化合物もしくはそのプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、好ましくは式 (I)、式 (I'')、または式 (IA) で示される化合物またはその製薬上許容される塩としては、各置換基の態様の取りうる全ての組み合わせが例示される。

$R^1$  は、 $-Z^X - C(=O) - O - R^{X15}$ 、  
 $-Z^X - C(=O) - N(R^{X9})(R^{X10})$ 、または  
 $-Z^X - N(R^{X14}) - C(=O) - O - R^{X15}$

40

(ここで、 $R^{X9}$ 、 $R^{X14}$ 、および  $R^{X15}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 E で置換されていてもよいアルキル、置換基群 E で置換されていてもよいアルケニル、または置換基群 E で置換されていてもよいアルキニルであり； $R^{X10}$  は、水素原子、置換基群 E で置換されていてもよいアルキル、置換基群 E で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 E で置換されていてもよいアルキニル、または置換基群 E で置換されていてもよいアルキルオキシであり； $Z^X$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンであり；ならびに

$R^{X9}$  および  $R^{X10}$  は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよい) であ

50



る。

別の態様として、 $R^1$ は、カルボキシ、  
 $-Z^X - C(=O) - N(R^{X9})(R^{X10})$ 、または  
 $-Z^X - N(R^{X14}) - C(=O) - O - R^{X15}$ 、  
 (ここで、 $R^{X9}$ 、 $R^{X10}$ 、 $R^{X14}$ 、および $R^{X15}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群Eで置換されていてもよいアルキル、置換基群Eで置換されていてもよいアルケニル、および置換基群Eで置換されていてもよいアルキニルからなる置換基群から選ばれ； $Z^X$ は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンであり；ならびに $R^{X9}$ および $R^{X10}$ は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよい)である。

10

$R^1$ は、好ましくは、カルボキシ、 $-C(=O) - N(R^{X9})(R^{X10})$ 、または $-N(R^{X14}) - C(=O) - O - R^{X15}$ である。より好ましくは、カルボキシである。

$R^{X9}$ 、 $R^{X10}$ 、 $R^{X14}$ 、および $R^{X15}$ は、好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、または置換基群Eで置換されていてもよいアルキルである。より好ましくは、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルである。

$Z^X$ は好ましくは単結合である。

「置換基群Eで置換されていてもよいアルキル」、「置換基群Eで置換されていてもよいアルケニル」、および「置換基群Eで置換されていてもよいアルキニル」における好ましい置換基の態様としては、非置換またはハロゲン等が挙げられる。より好ましくは、非置換である。

20

#### 【0116】

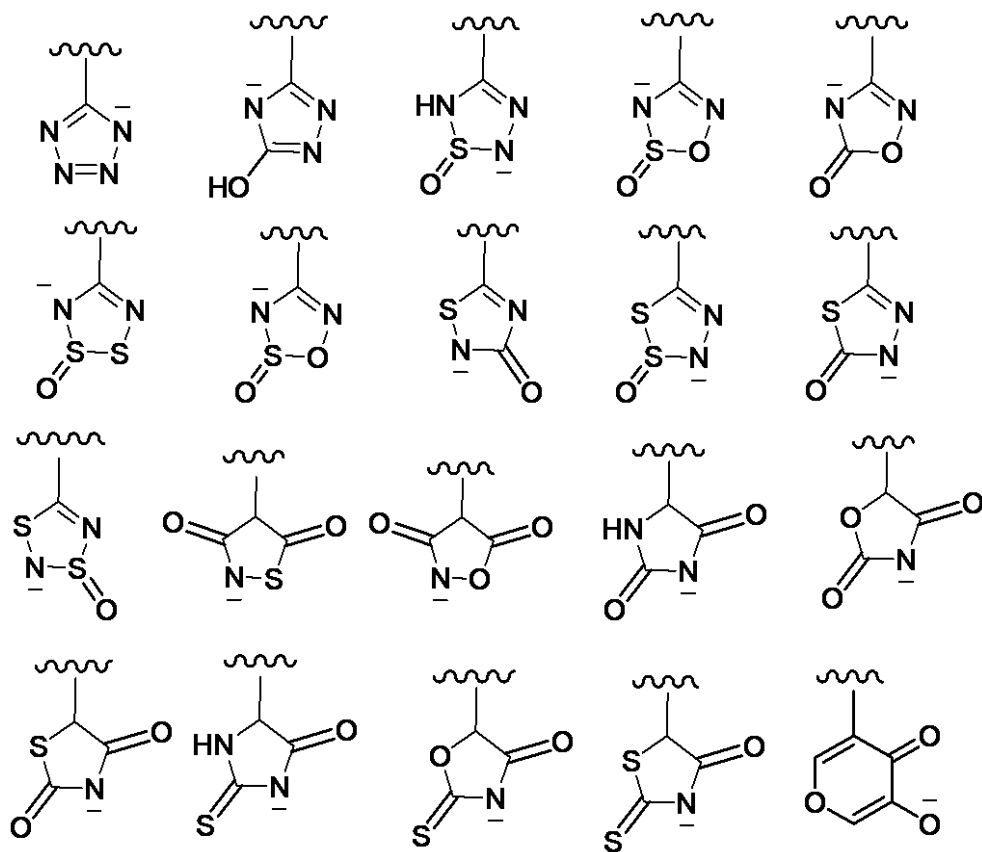
$R^1$ および $R^{1a}$ の別の態様としては、カルボキシまたはカルボキシのバイオアイソスターが挙げられる。本明細書で用いる「バイオアイソスター」とは、類似する生物学的特性をもたらす化学的および物理的類似性を有する基を意味する。したがって、「カルボキシのバイオアイソスター」は、カルボキシ基によってもたらされる生物学的特性と類似する生物学的特性を有する任意の基を意味する。具体的には、カルボキシ基と化学構造が比較的近似し、かつ酸性度、水溶性、および/または体内動態等の物性面でカルボキシ基とほぼ同等の傾向が期待され、かつ酸性プロトンをもつ基を意味する。該酸性プロトン部分は、塩(例：アルカリ金属塩(例：Na塩))を形成していてもよい。それらは例えば、*J. Med. Chem.* 1992, 35, 1176-1183、*J. Med. Chem.* 1993, 36, 2485-2493、*J. Med. Chem.* 1992, 35, 3691-3698、*J. Med. Chem.* 1995, 38, 617-628、*Med. Res. Rev.* 1983, 3, 91-118、*J. Med. Chem.* 2001, 44, 1560-1563、*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, No. 1, 41-44, 1994、*J. Med. Chem.* 2006, 59, 3183-3203等に紹介されている。好ましくは、以下からなる群： $-SO_3^-$ 、 $-SO_2 - N^- - R^{13}$ 、 $-PO^- - (OR^{13})$ 、 $-PO_2^- - (OR^{13})$ 、 $-N^- - CO - R^{13}$ 、 $-CO - N^- - OR^{13}$ 、 $-CO - NH - N^- - SO_2 - R^{13}$ 、 $-CO - N^- - SO_2 - R^{13}$ 、 $-CO - CH=C(O^-) - R^{13}$ 、 $-N^- - SO_2 - R^{13}$ 、 $-CO - N^- - SO_2 - R^{13}$ 、 $-N^- - SO_2 - R^{13}$ 、 $-CO - N^- - CO - R^{13}$ 、 $-CO - N^- - SO_2 - R^{13}$ 、 $-N^- - CO - R^{13}$ 、および以下で示される基：

30

40

50

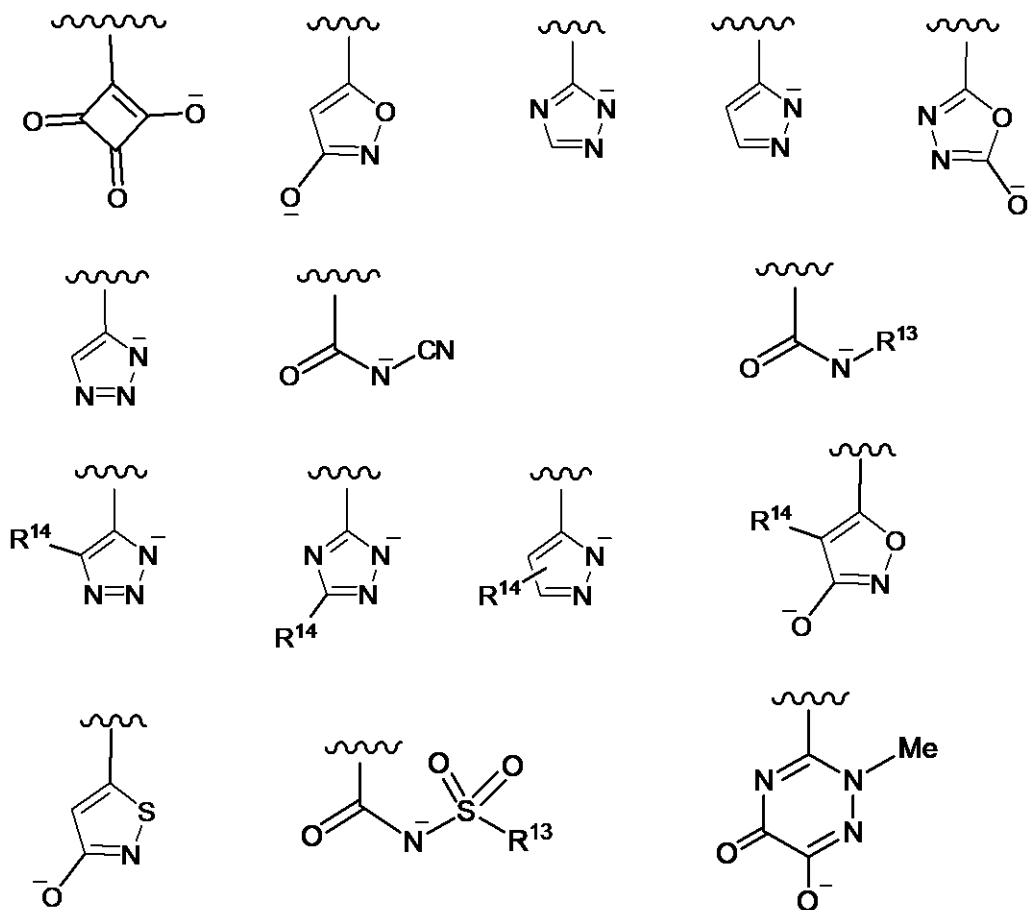
## 【化 5 3】



10

20

## 【化 5 4】

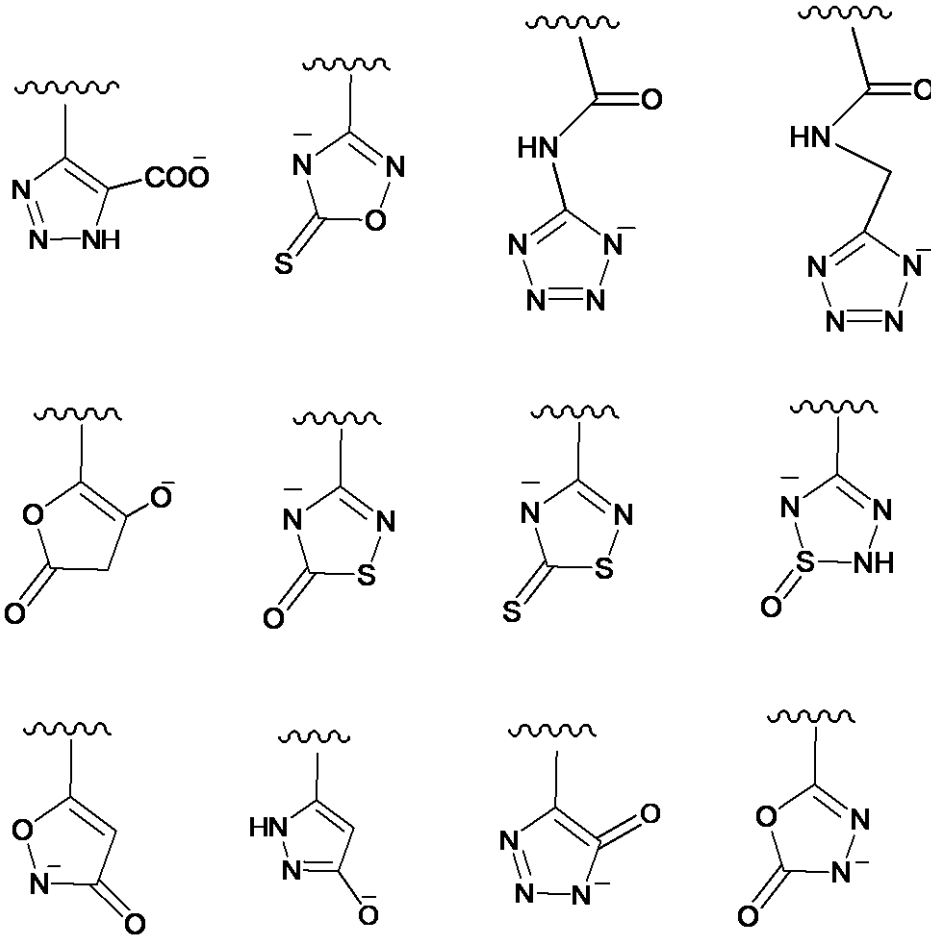


30

40

50

## 【化55】



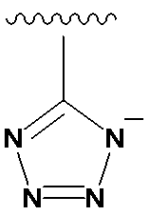
10

20

(ここで、 $R^{13}$ は水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアミノ、アルケニルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、シアノ、ニトロ、イミノ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ複素環式基および  $-CO_2R^{17}$  からなる群から選択され、ここで  $R^{17}$  は水素原子、アルキルまたはアルケニルであり、 $R^{14}$  は電子吸引力を有する基である) から選択される。より好ましくは、

30

## 【化56】



40

である。

## 【0117】

$R^{14}$  は電子吸引力を有する基であれば、特に限定はないが、好ましい例として、フッ素、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-C=N-OH$ 、 $-SO_2CH_3$  または  $-SO_2NH_2$  などが挙げられる。

## 【0118】

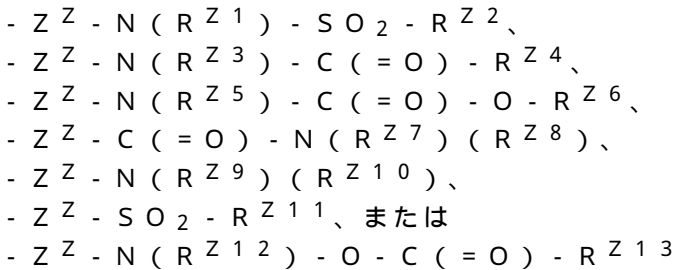
50

$R^2$  は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、または置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシである。 $R^2$  は好ましくは水素原子または置換基群 F で置換されていてもよいアルキルであり、より好ましくは水素原子またはアルキルである。さらに好ましくは、水素原子である。

$R^2$  における「置換基群 F で置換されていてもよい」の好ましい置換基の態様としては、非置換またはハロゲン等が挙げられる。より好ましくは、非置換である。

【0119】

$R^3$  は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群 A で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、



(ここで、 $R^{Z1}$ 、 $R^{Z3}$ 、 $R^{Z4}$ 、 $R^{Z5}$ 、 $R^{Z6}$ 、 $R^{Z7}$ 、 $R^{Z8}$ 、 $R^{Z9}$ 、 $R^{Z10}$ 、 $R^{Z12}$ 、および  $R^{Z13}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{Z2}$  および  $R^{Z11}$  は、それぞれ独立して、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{Z7}$  および  $R^{Z8}$ 、ならびに  $R^{Z9}$  および  $R^{Z10}$  は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^Z$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) である。

$R^3$  は好ましくは、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、または、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルである。より好ましくは、水素原子、アルキル、置換アルキル(置換基: ハロゲン、カルボキシ、アルキルオキシ)、アルケニル、アル

10

20

30

40

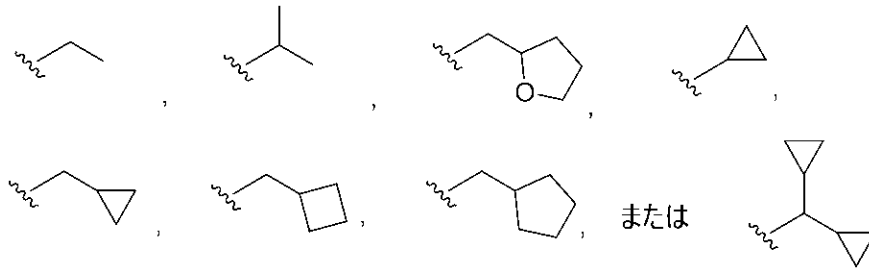
50

キニル、炭素環式基、置換炭素環式基（置換基：ハロゲン）、炭素環アルキル、置換炭素環アルキル（置換基：ハロゲン）、炭素環オキシアルキル、置換炭素環オキシアルキル（置換基：ハロゲン）、複素環アルキル、または置換複素環アルキル（置換基：アルキル）である。

$R^3$  は、特に好ましくは、C 1 ~ C 6 アルキル、置換 C 1 ~ C 6 アルキル（置換基：ハロゲン、カルボキシ、アルキルオキシ）、3員~6員炭素環式基、置換3員~6員炭素環式基（置換基：ハロゲン、アルキルオキシ）、3員~6員炭素環アルキル、3員~6員置換炭素環アルキル（該炭素環上の置換基：ハロゲン、アルキルオキシ）、3員~6員複素環アルキル、または置換3員~6員複素環アルキル（該複素環上の置換基：アルキル）である。

$R^3$  は、特に好ましくは、以下に示される基：

【化57】



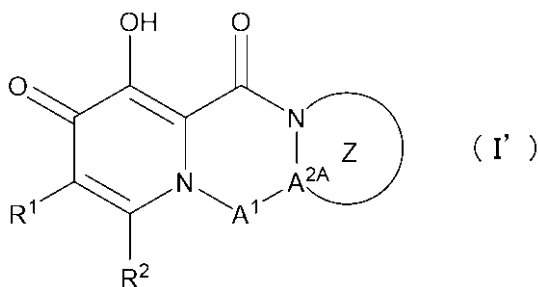
である。 $R^3$  における「置換基群 A で置換されていてもよい」の好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、カルボキシ、アルキル、アルキルオキシ等が挙げられる。

$R^3$  における「置換基群 F で置換されていてもよい」の好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、カルボキシ、アルキルオキシ等が挙げられる。

【0120】

$R^3$  の別の好ましい態様としては、式 (I) における  $A^{2A}$  と  $R^3$  の隣接する窒素原子と一緒に置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成する。該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよい。「式 (I) における  $A^{2A}$  と  $R^3$  の隣接する窒素原子と一緒に置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成する」とは、以下に示される式 (I') :

【化58】



(式中、 $A^{2A}$  は N,  $CR^5$ , または  $CR^{11}$  であり、環 Z は置換基群 B で置換されていてもよい複素環であり、 $R^1$ ,  $R^2$ , および  $A^1$  は項目 1 と同意義である) を意味し、「置換基群 B で置換されていてもよい複素環」とは、置換基群 B から選択される 1 または 2 以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよい複素環である。該複素環は好ましくは 5 ~ 12 員環である。より好ましくは 5 ~ 8 員環である。また、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、すなわち、式 (I') における環がさらに縮環している場合、スピロ環を形成する場合、および該環、縮合している環および/またはスピロ環に架橋構造を有する場合等を包含する。置換基群 B は、上記式 (I') における環、該環に縮環している環、スピロ環を形成している環、および該環の架橋構造部分のいずれかにも結合していてもよいことを示す。該架橋構造は、

任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでも良いアルケンまたは任意の位置にO、N、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでもよいアルケニレンが好ましい。

環Zの好ましい態様は、置換基群Bで置換されていてもよい5～8員の非芳香族複素環式基である。より好ましい態様は、置換基群Bで置換されていてもよい1個の窒素原子および1個の酸素原子を含む5～8員の非芳香族複素環または、置換基群Bで置換されていてもよい2個の窒素原子を含む5～8員の非芳香族複素環である。さらに好ましい例としては、モルホリン、1,3-オキサジナン、ヘキサヒドロピリダジン、イミダゾリジン、1,3-ジアゼパン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピラジン等が挙げられる。

【0121】

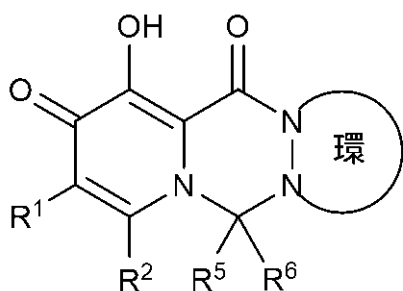
R<sup>3</sup>の別の好ましい態様としては、A<sup>1</sup>がCR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、およびA<sup>2</sup>がNR<sup>7</sup>のとき、R<sup>3</sup>とR<sup>7</sup>は隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成する場合や、

A<sup>1</sup>がNR<sup>7</sup>、およびA<sup>2</sup>がCR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>のとき、R<sup>3</sup>とR<sup>6</sup>は隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成する場合、または

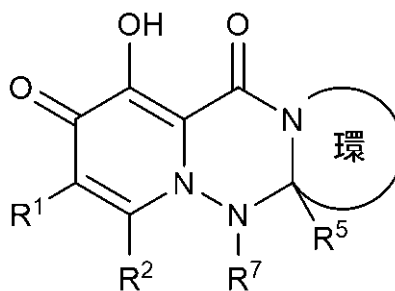
A<sup>1</sup>がCR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、およびA<sup>2</sup>がCR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>のとき、R<sup>3</sup>およびR<sup>11</sup>は、隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成する場合が挙げられる。

具体的には、以下に示される式：

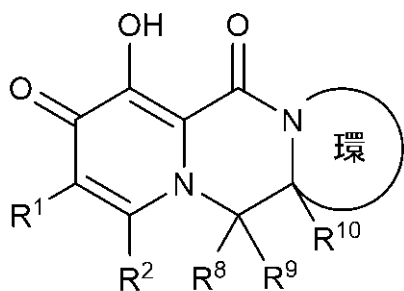
【化59】



(I-7')



(I-10')



(I-13')

(式中、環とは置換基群Bで置換されていてもよい複素環であり、該複素環は縮合環および/またはスピロ環および/または架橋構造を形成していてもよく、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>10</sup>は項目1と同意義である)等が挙げられる。

式(I-7')における環の好ましい態様としては、置換基群Bで置換されていてもよい2個の窒素原子を含む5～8員の非芳香族複素環である。より好ましい例としては、ピラゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、1,2-ジアゼパン等が挙げられる。式(I-10')および(I-13')における環の好ましい態様としては、置換基群Bで置換されていてもよい1個の窒素原子および1個の酸素原子を含む5～8員の非芳香族複素環または、置換基群Bで置換されていてもよい2個の窒素原子を含む5～8員の非芳香族複素環である。

10

20

30

40

50

より好ましい例としては、1, 3 - オキサジナン、モルホリン、イミダゾリジン、1, 3 - ジアゼパン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピラジン等が挙げられる。

【0122】

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , および  $R^{11}$  は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシ、シアノ、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環カルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環カルボニル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環オキシカルボニル、

-  $Z^V - S - R^{V1}$ 、

-  $Z^V - S (=O) - R^{V2}$ 、

-  $Z^V - SO_2 - R^{V3}$ 、

-  $C (=O) - C (=O) - R^{V4}$ 、

-  $C (=O) - N (R^{V5}) (R^{V6})$

-  $Z^V - N (R^{V7}) - C (=O) - O - R^{V8}$ 、または

-  $Z^V - N (R^{V9}) - C (=O) - R^{V10}$

(ここで、 $R^{V1}$ 、 $R^{V4}$ 、 $R^{V5}$ 、 $R^{V6}$ 、 $R^{V7}$ 、 $R^{V8}$ 、 $R^{V9}$ 、および  $R^{V10}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{V2}$  および  $R^{V3}$  はそれぞれ独立して、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 F で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 F で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、および置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルからなる置換基群から選ばれ、

$R^{V5}$  および  $R^{V6}$  は、隣接する原子と一緒にあって複素環を形成していてもよく、ならびに

$Z^V$  は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンである) であり、

$R^5$  および  $R^6$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^8$  および  $R^9$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/または架橋構造を形成していてもよく、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、隣接する原子と一緒にあって置換基群 B で置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群 B で置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は縮合環および/または架橋構造を形成していてもよい。

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , および  $R^{11}$  は、好ましくは、それぞれ独立して、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキルである。より好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、置換アルキル(置換基: アルキルチオ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキルチオ

10

20

30

40

50

)、炭素環式基、置換炭素環式基(置換基:ハロゲン、アルキル)、炭素環アルキル、置換炭素環アルキル(置換基:ハロゲン、アルキルチオ、炭素環式基、炭素環アルキルチオ)、複素環式基、置換複素環式基(置換基:ハロゲン)、複素環アルキル、または置換複素環アルキル(置換基:アルキルオキシで置換された炭素環式基)である。

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , および  $R^{11}$  における「置換基群 F で置換されているもよい」の好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、アルキルチオ、アルキルオキシ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキルチオ等が挙げられる。 $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , および  $R^{11}$  における「置換基群 B で置換されているもよい」の好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、アルキル、アルキルチオ、炭素環式基、炭素環アルキルチオ、アルキルオキシで置換されているもよい炭素環式基等が挙げられる。

10

#### 【0123】

$R^1$  における好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキル、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環オキシアルキル、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル等が挙げられる。より好ましい置換基の態様としては、非置換、水素原子、ハロゲノ、アルキル、およびハロゲノアルキルである。さらに好ましい置換基の態様としては、非置換またはアルキルである。

20

#### 【0124】

$R^2$  における好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、炭素環アルキルオキシ、炭素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、ハロゲノアルキルオキシ、およびアルキルオキシアルキルである。より好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン等が挙げられる。さらに好ましい置換基としては、非置換である。

#### 【0125】

$R^3$  における好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルアミノである。より好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、カルボキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、およびアルキルオキシである。

30

#### 【0126】

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , および  $R^{11}$  における好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、オキソ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ等が挙げられる。より好ましい置換基の態様としては、非置換、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、炭素環式基、炭素環アルキルチオ、アルキルオキシで置換されているもよい炭素環式基等が挙げられる。

40

#### 【0127】

50



1)  $A^1$ が $CR^5R^6$ 、および $A^2$ が $NR^7$ の場合の好ましい態様として、  
 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ がそれぞれ独立して水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、もしくは置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキルである場合、または  
 $R^5$ および $R^6$ がそれぞれ独立して、水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキルであり、かつ、 $R^3$ と $R^7$ は隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成している場合が挙げられる。

【0128】

2)  $A^1$ が $NR^7$ 、および $A^2$ が $CR^5R^6$ の場合の好ましい態様として、  
 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ がそれぞれ独立して水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルである場合、または  
 $R^5$ および $R^7$ がそれぞれ独立して、水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、かつ、 $R^3$ と $R^6$ は隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成している場合が挙げられる。  
より好ましい態様として、 $R^5$ が水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、かつ、 $R^6$ および $R^7$ がそれぞれ独立して、水素原子または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルである場合、または、 $R^5$ が水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、 $R^7$ が水素原子であり、かつ、 $R^3$ と $R^6$ は隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成している場合が挙げられる。  
さらに好ましい態様として、 $R^5$ が水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、かつ、 $R^6$ および $R^7$ がそれぞれ独立して、水素原子または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルである場合が挙げられる。

【0129】

3)  $A^1$ が $CR^8R^9$ 、および $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ の場合の好ましい態様として、  
 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ がそれぞれ独立して水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルである場合、または  
 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ がそれぞれ独立して、水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、かつ、 $R^3$ および $R^{11}$ が、隣接する原子と一緒に置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成している場合が挙げられる。  
より好ましい態様としては、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ がそれぞれ独立して水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルである

10

20

30

40

50

場合が挙げられる。

さらに好ましい態様としては、 $R^8$  および  $R^9$  がそれぞれ独立して、水素原子、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルであり、かつ  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が水素原子である場合が挙げられる。

【0130】

$A^1$  および  $A^2$  のいずれか一方が  $CR^5R^6$  であり、他方が  $NR^7$  である場合、 $A^1$  が  $NR^7$  であり、 $A^2$  が  $CR^5R^6$  である場合がより好ましい。

【0131】

$A^1$  および  $A^2$  のいずれか一方が  $CR^5R^6$  であり、他方が  $NR^7$  である場合、 $R^5$  または  $R^6$  の少なくともいずれか一方が水素であるものが好ましい。より好ましい態様は、 $R^5$  が水素原子、および  $R^6$  が水素原子である。この場合、 $R^7$  は水素原子ではない。

10

【0132】

$R^7$  の好ましい態様は、置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 A で置換されていてもよい複素環式基、置換基群 A で置換されていてもよい複素環アルキルである。

【0133】

$R^7$  のより好ましい態様は、アルキル、置換アルキル（置換基：炭素環式基）、炭素環式基、置換炭素環式基（置換基：ハロゲン、アルキル）、炭素環アルキル、置換炭素環アルキル（置換基：ハロゲン、アルキル、炭素環式基）、複素環式基、置換複素環式基（置換基：ハロゲン）、複素環アルキル、置換複素環アルキル（置換基：アルキルオキシで置換されていてもよい炭素環式基）である。さらに好ましい態様としては、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキル、置換炭素環アルキル（置換基：炭素環式基）である。

20

【0134】

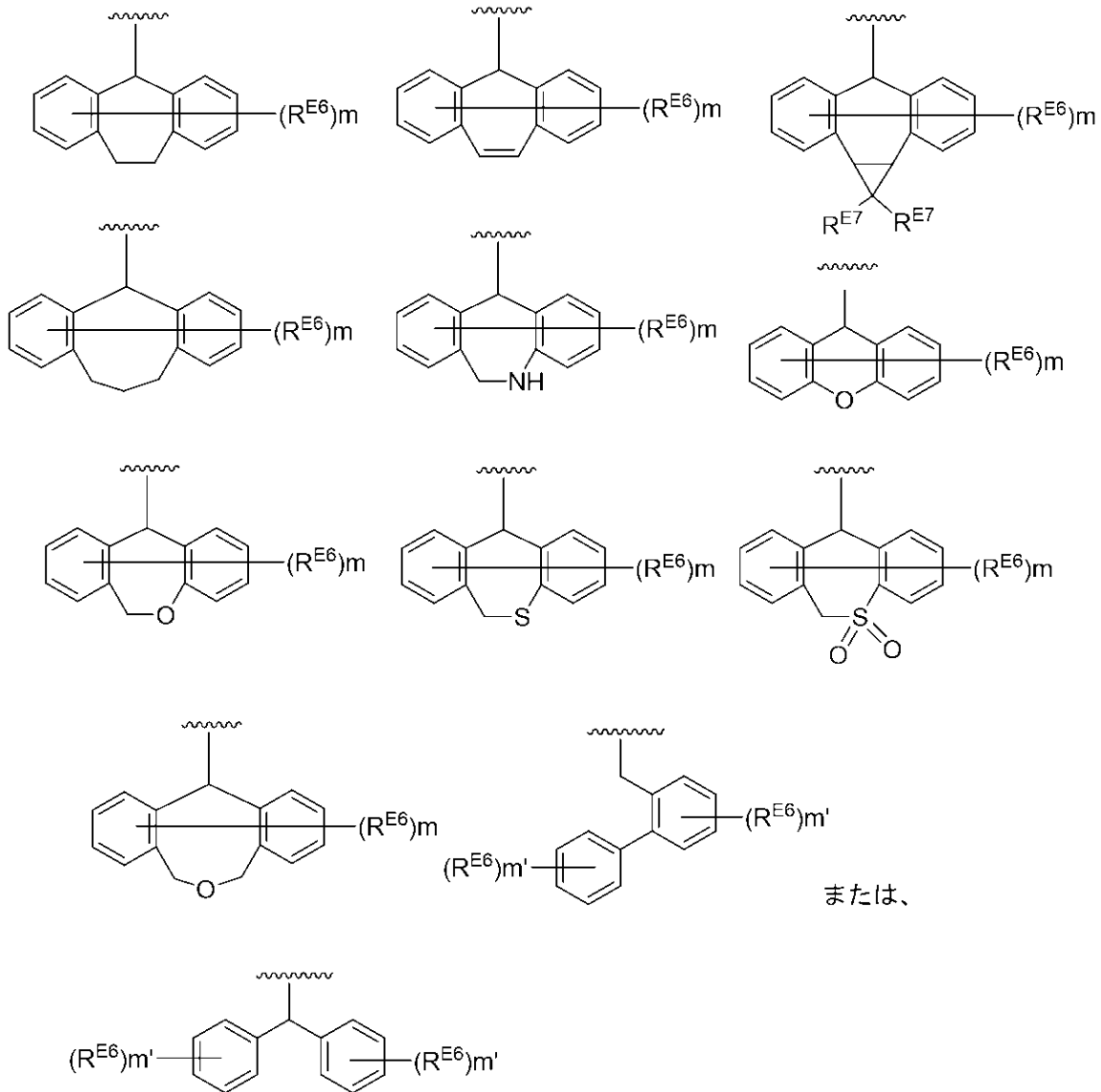
$R^7$  の別の好ましい態様としては、ベンジル、ベンズヒドリル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、p-メトキシベンジル、m-フェニルベンジル、p-フェニルベンジル、ならびに以下の基：

30

40

50

## 【化60】



10

20

30

(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり、 $R^{E7}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたはアルキルであり； $m$ は、それぞれ独立して、0～7の整数であり、 $m'$ は、それぞれ独立して、0～4の整数であり、置換基群Aは前記と同意義である)が挙げられる。

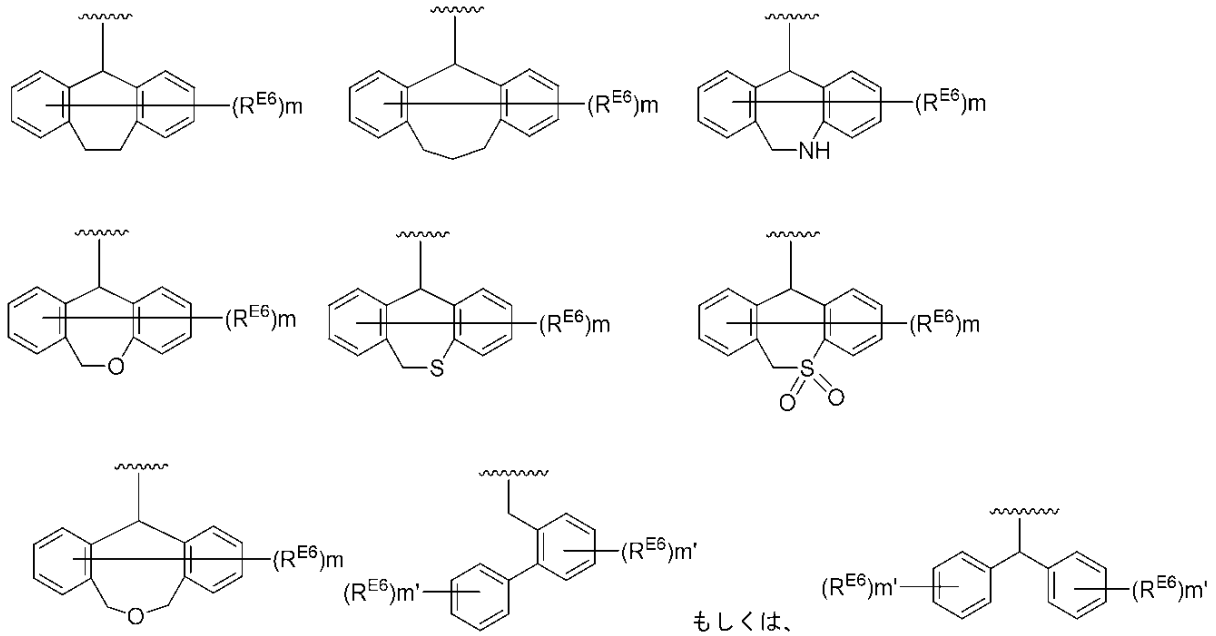
## 【0135】

$R^7$ の別の好ましい態様としては、ベンジル、ベンズヒドリル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、p-メトキシベンジル、m-フェニルベンジル、p-フェニルベンジル、ならびに以下の基：

40

50

## 【化 6 1】



10

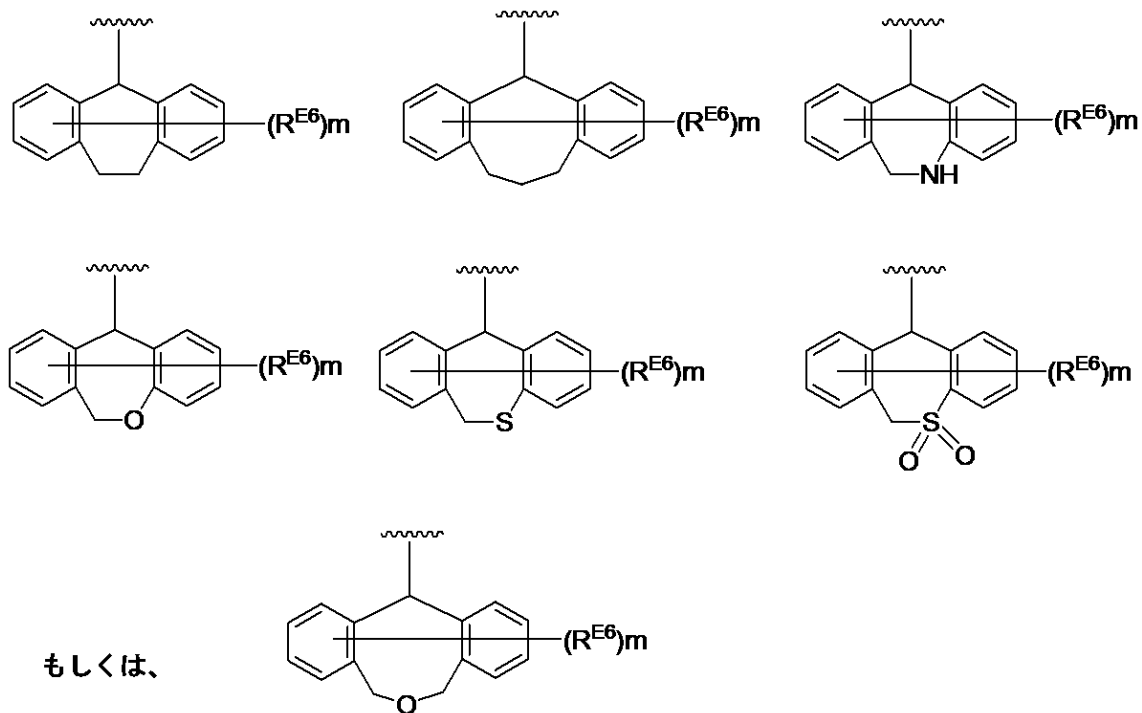
(式中、 $R^{E6}$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される基であり、置換基群 A は前記と同意義である。 $m$  は 0 ~ 4 の整数である。 $m'$  は、それぞれ独立して、0 ~ 4 の整数である。) が挙げられる。

20

## 【0136】

$R^7$  のさらに好ましい態様は、ベンジル、ベンズヒドリル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、p-メトキシベンジル、m-フェニルベンジル、p-フェニルベンジル、ならびに以下の基：

## 【化 6 2】



30

40

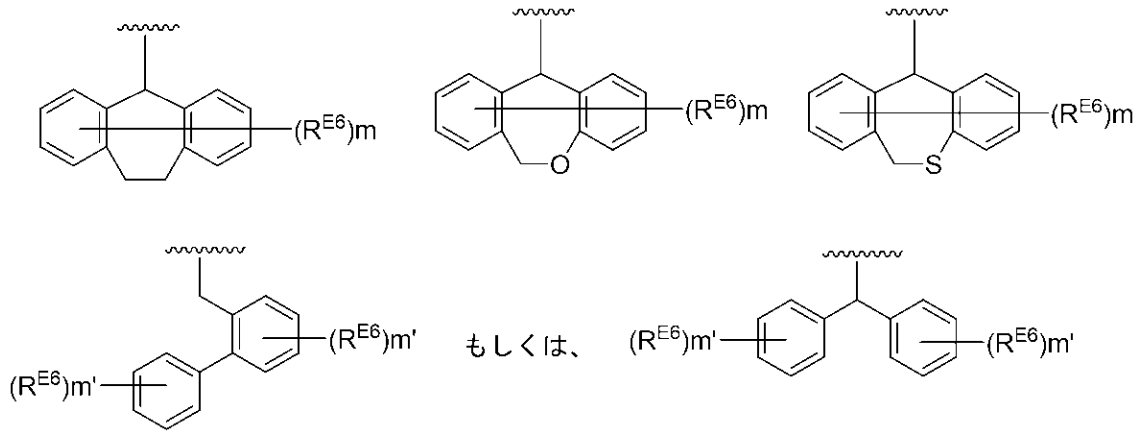
(式中、 $R^{E6}$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される基であり、置換基群 A は前記と同意義である。 $m$  は 0 ~ 4 の整数である) である。

## 【0137】

$R^7$  の別の好ましい態様としては、以下の基：

50

## 【化63】

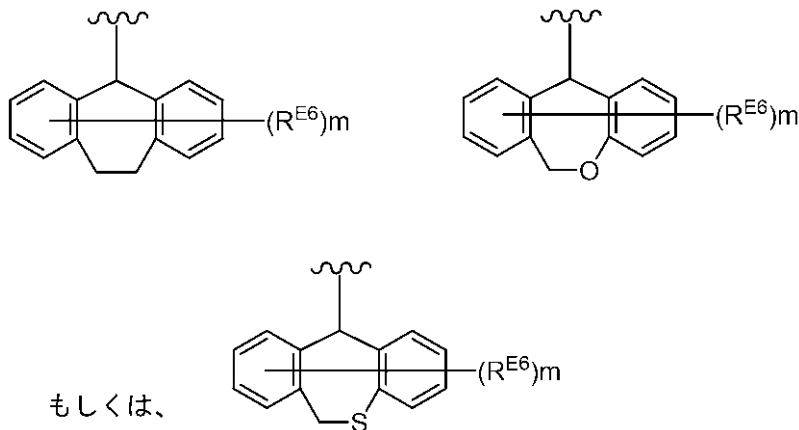


(式中、 $R^{E6}$ はそれぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり、置換基群Aは前記と同意義である。 $m$ は0~4の整数である。 $m'$ は、それぞれ独立して、0~4の整数である。)である。

## 【0138】

$R^7$ の特に好ましい態様は、ベンジル、ベンズヒドリル、*m*-フェニルベンジル、*p*-フェニルベンジル、ならびに以下の基：

## 【化64】

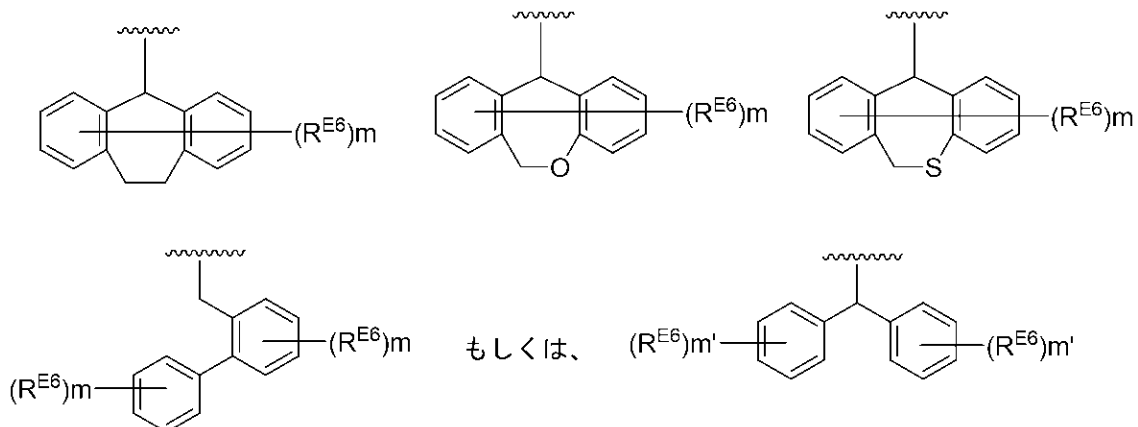


(式中、 $R^{E6}$ はそれぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり、置換基群Aは前記と同意義である。 $m$ は0~4の整数である)である。

## 【0139】

$R^7$ の別の好ましい態様としては、以下の基：

## 【化65】



(式中、 $R^{E6}$ はそれぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり、置換基群Aは前記と同意義である。 $m$ は0~4の整数である。 $m'$ は、それぞれ独立して、0~4の整数である。)である。

【0140】

$A^1$ が $CR^8R^9$ 、および $A^2$ が $CR^{10}R^{11}$ の場合、 $R^9$ および $R^{11}$ は水素が好ましい。 $R^8$ および $R^{10}$ の好ましい態様は、いずれか一方が水素である。 $R^9$ および $R^{11}$ が水素であり、かつ $R^8$ および $R^{10}$ のいずれか一方が水素である場合の、 $R^8$ および $R^{10}$ の他方の好ましい態様は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルである

10

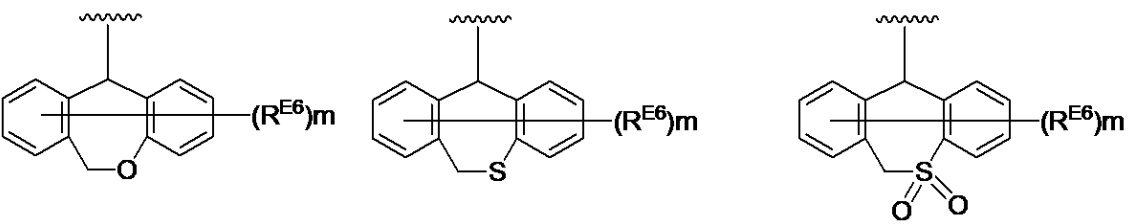
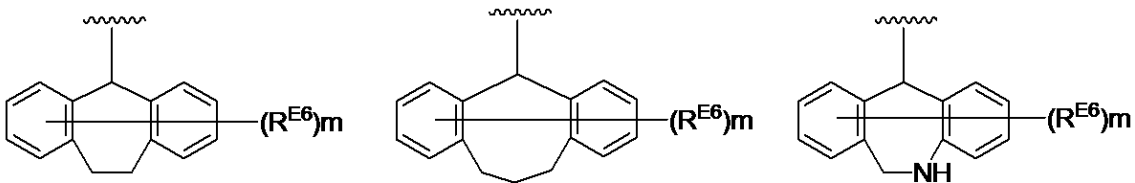
より好ましい態様は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、非芳香族縮合炭素環式基、ヘテロアリール、非芳香族複素環式基、2環の縮合複素環式基、3環の縮合複素環式基、1または2の炭素環式基で置換されているアルキル、1または2の複素環式基で置換されているアルキルである。

【0141】

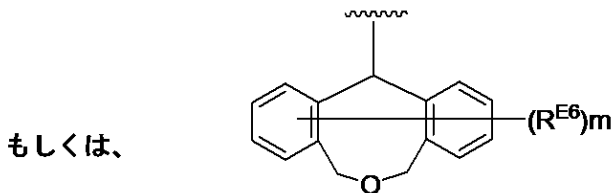
$R^8$ および $R^{10}$ のいずれか一方が水素である場合の、 $R^8$ および $R^{10}$ の他方の好ましい態様は、ベンジル、ベンズヒドリル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、p-メトキシベンジル、m-フェニルベンジル、p-フェニルベンジル、ならびに以下の基：

【化66】

20



30



40

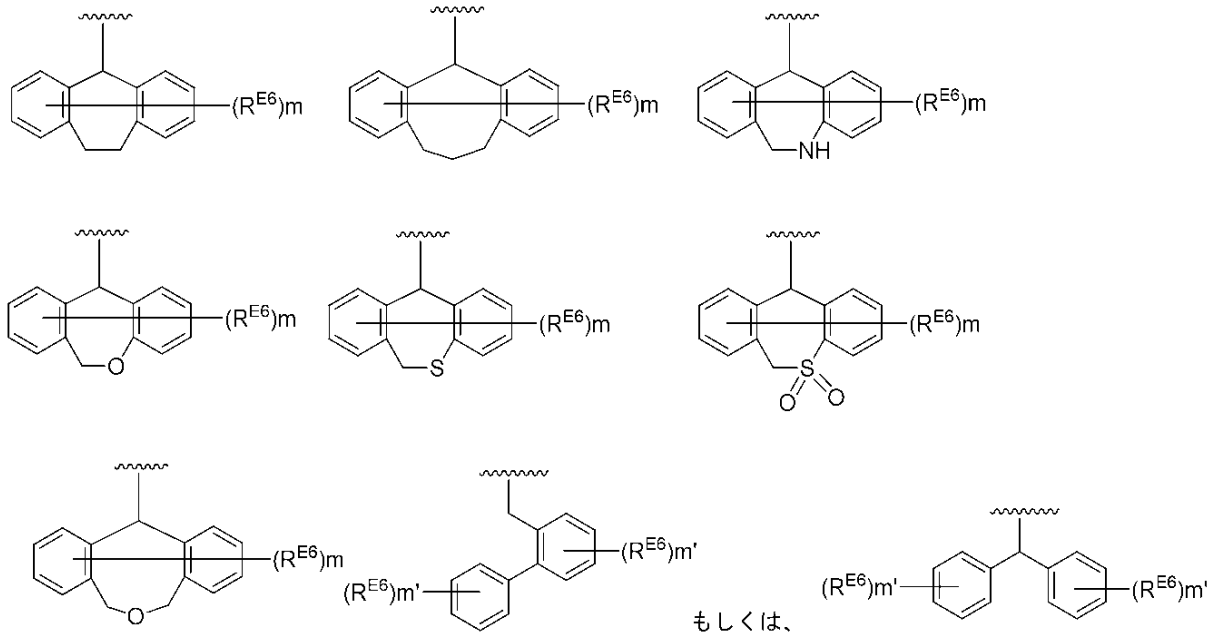
(式中、 $R^{E6}$ はそれぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり、置換基群Aは前記と同意義である。 $m$ は0~7の整数である)である。

【0142】

$R^8$ および $R^{10}$ のいずれか一方が水素である場合の、 $R^8$ および $R^{10}$ の他方の別の好ましい態様は、以下の基：

50

## 【化67】



10

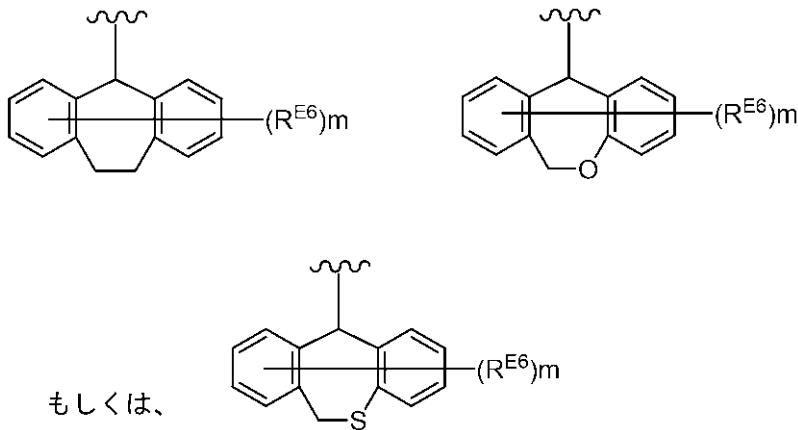
( $R^{E6}$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される基であり、置換基群 A は前記と同義である。 $m$  は 0 ~ 4 の整数である。 $m'$  は、それぞれ独立して、0 ~ 4 の整数である。) である。

20

## 【0143】

$R^8$  および  $R^{10}$  のいずれか一方が水素である場合の、 $R^8$  および  $R^{10}$  の他方のより好ましい態様は、ベンジル、ベンズヒドリル、 $m$ -フェニルベンジル、 $p$ -フェニルベンジル、ならびに以下の基：

## 【化68】



30

(式中、 $R^{E6}$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される基であり、置換基群 A は前記と同義である。 $m$  は 0 ~ 7 の整数である) である。

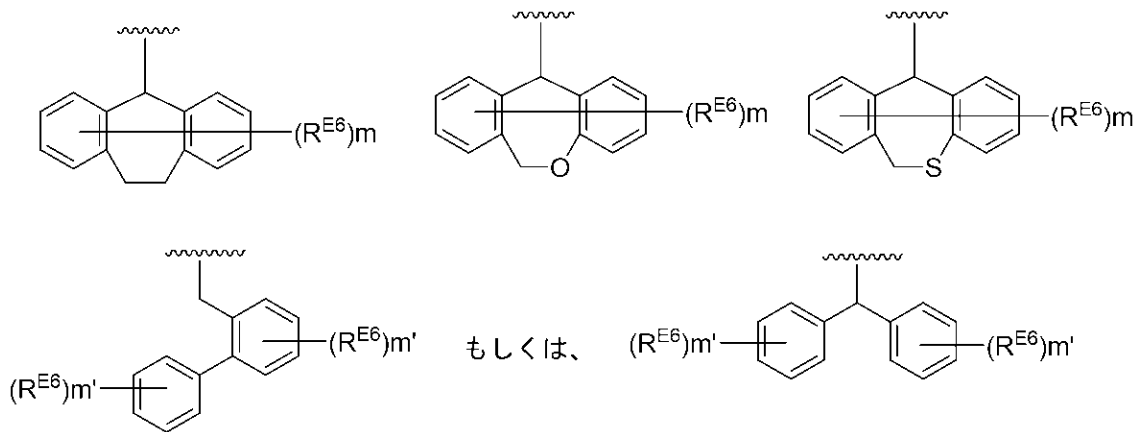
40

## 【0144】

$R^8$  および  $R^{10}$  のいずれか一方が水素である場合の、 $R^8$  および  $R^{10}$  の他方の別の好ましい態様は、以下の基：

50

## 【化69】



10

(式中、 $R^{E6}$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される基であり、置換基群 A は前記と同意義である。 $m$  は 0 ~ 4 の整数である。 $m'$  は、それぞれ独立して、0 ~ 4 の整数である。) である。

## 【0145】

$R^{E6}$  の好ましい例として、それぞれ独立して、ハロゲン、オキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ等が挙げられる。

$R^{E6}$  のより好ましい例として、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ等が挙げられる。

20

$R^{E6}$  のさらに好ましい例として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、イソプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、オキシ、カルボキシ等が挙げられる。

$m$  の好ましい態様は、0 ~ 6 の整数であり、より好ましくは 0 ~ 4 の整数であり、さらに好ましくは 0 ~ 2 の整数である。

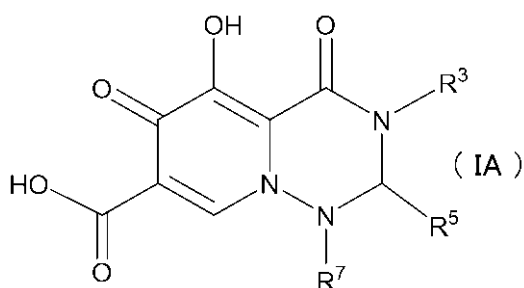
## 【0146】

式 (I) で示される化合物またはその製薬上許容される塩の別の好ましい態様を以下に示す。

式 (IA) :

30

## 【化70】



40

(式中、各記号は前記と同意義) で示される化合物、で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

式 (IA) の好ましい態様としては、

$R^3$  が、C 1 ~ C 6 アルキル、置換 C 1 ~ C 6 アルキル (置換基: ハロゲン、カルボキシ、アルキルオキシ)、3員 ~ 6員炭素環式基、置換 3員 ~ 6員炭素環式基 (置換基: ハロゲン、アルキルオキシ)、3員 ~ 6員炭素環アルキル、3員 ~ 6員置換炭素環アルキル (該炭素環上の置換基: ハロゲン、アルキルオキシ)、3員 ~ 6員複素環アルキル、または置換 3員 ~ 6員複素環アルキル (該複素環上の置換基: アルキル) であり;

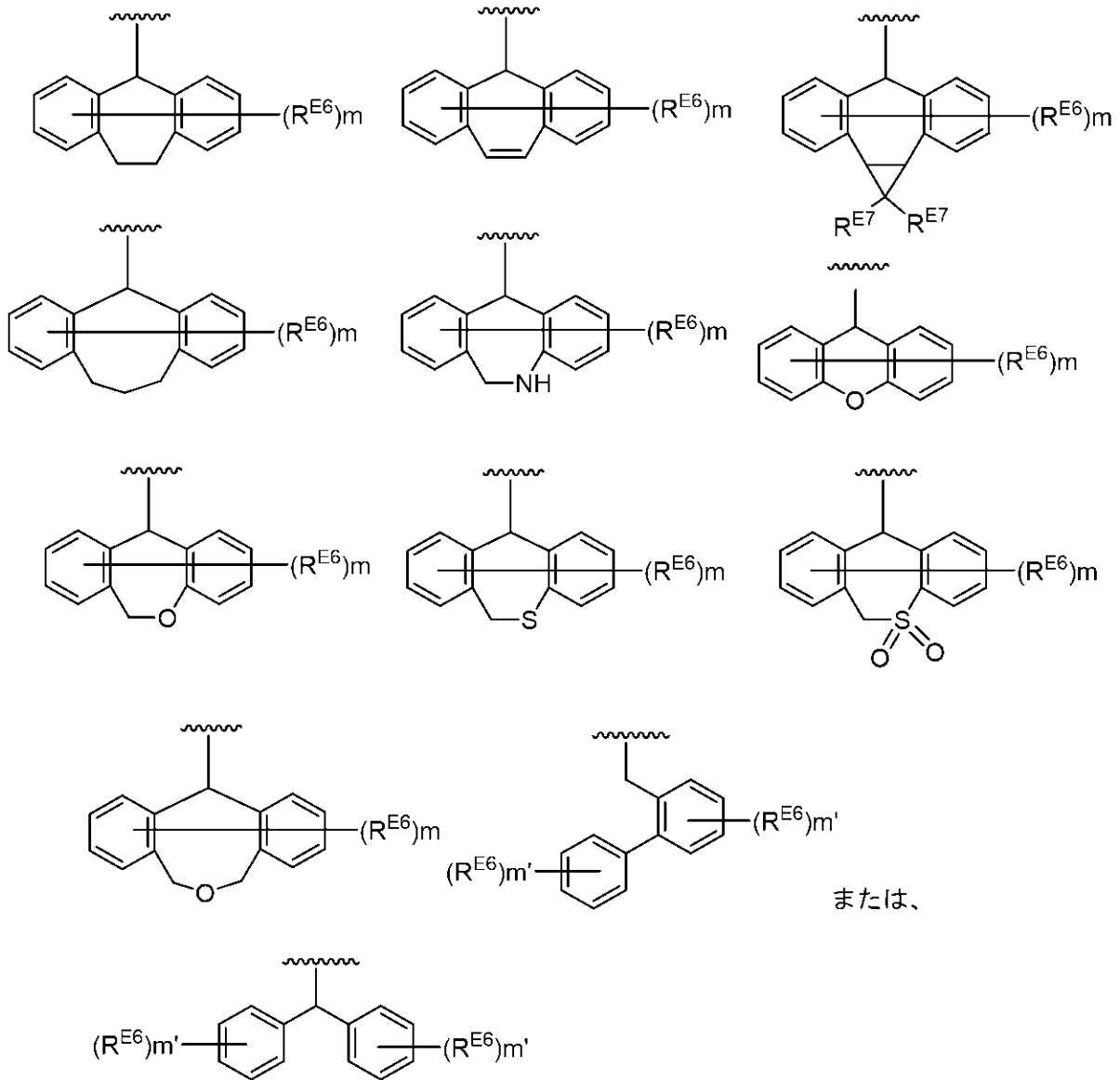
$R^5$  が、水素原子であり;

$R^7$  が、以下に示される基:

50



## 【化 7 1】



10

20

30

(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基(好ましくはハロゲン、アルキルまたはフェニル)であり； $R^{E7}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンであり； $m$ は、それぞれ独立して、0～4の整数であり； $m'$ は、それぞれ独立して、0～4の整数である)である。

## 【0147】

式(IA)の別の好ましい態様としては、

$R^3$ が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、3員～6員炭素環式基、置換3員～6員炭素環式基(置換基：ハロゲン、アルキルオキシ)、3員～6員炭素環メチル、置換3員～6員炭素環メチル(該炭素環上の置換基：ハロゲン、アルキルオキシ)、3員～6員複素環アルキル、または置換3員～6員複素環メチル(該複素環上の置換基：アルキル)であり；

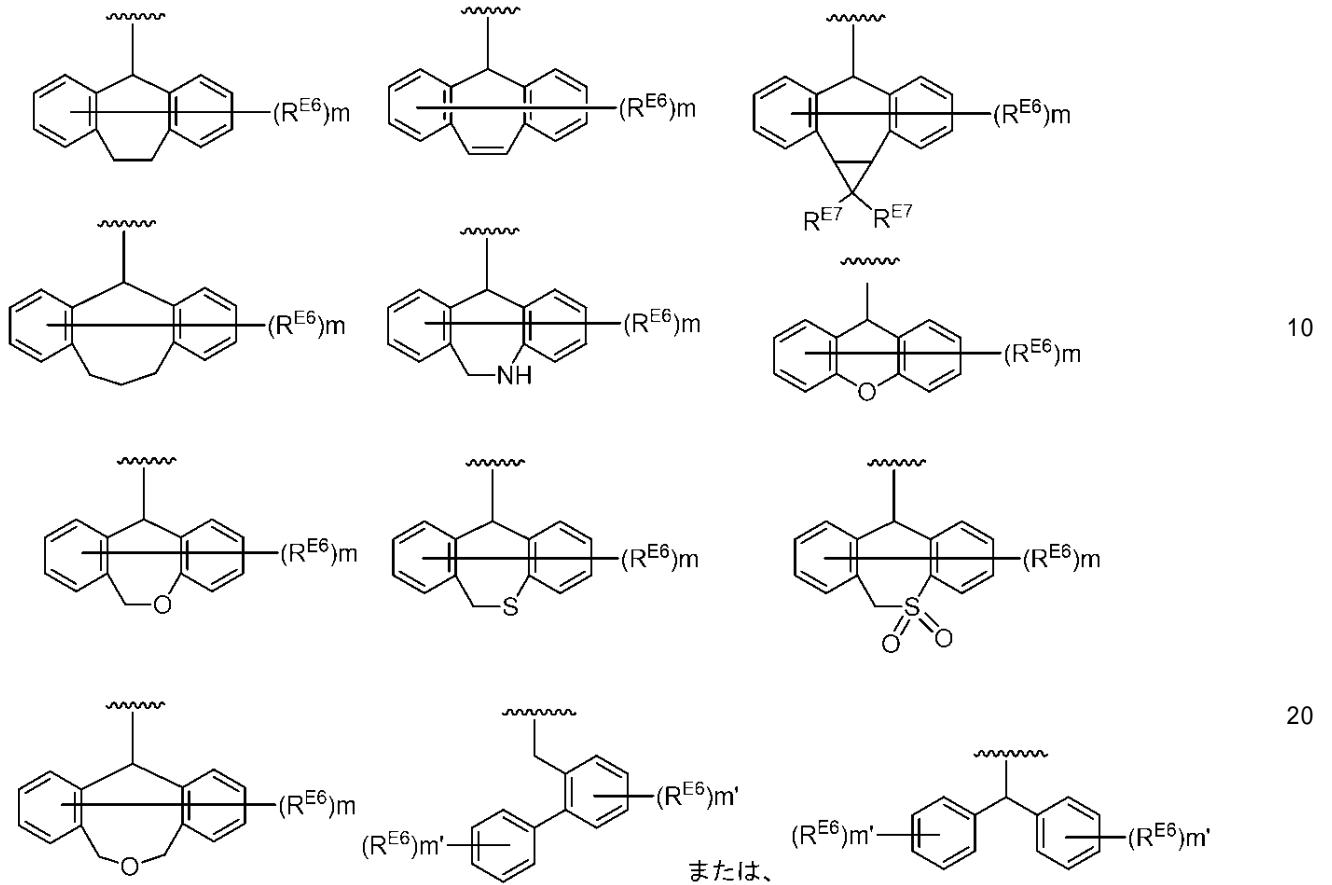
40

$R^5$ が、水素原子であり；

$R^7$ が、以下に示される基：

50

## 【化 7 2】



(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基(好ましくはハロゲン、アルキルまたはフェニル)であり； $R^{E7}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンであり； $m$ は、それぞれ独立して、0～4の整数であり； $m'$ は、それぞれ独立して、0～4の整数である)である。

## 【0148】

式(II)の各置換基の好ましい態様を以下に示す。式(II)で示される化合物もしくはプロドラッグまたはその製薬上許容される塩、好ましくは式(II)で示される化合物またはその製薬上許容される塩としては、各置換基の態様の取りうるすべての組み合わせが例示される。

## 【0149】

$R^{1a}$ は、 $-Z^X-C(=O)-O-R^{X15}$ 、  
 $-Z^X-C(=O)-N(R^{X9})(R^{X10})$ 、または  
 $-Z^X-N(R^{X14})-C(=O)-O-R^{X15}$

(ここで、 $R^{X9}$ 、 $R^{X14}$ 、および $R^{X15}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群Eで置換されていてもよいアルキル、置換基群Eで置換されていてもよいアルケニル、または置換基群Eで置換されていてもよいアルキニルであり； $R^{X10}$ は、水素原子、置換基群Eで置換されていてもよいアルキル、置換基群Eで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Eで置換されていてもよいアルキニル、または置換基群Eで置換されていてもよいアルキルオキシであり； $Z^X$ は、単結合または直鎖もしくは分枝状のアルキレンであり；ならびに

$R^{X9}$ および $R^{X10}$ は、隣接する原子と一緒になって複素環を形成していてもよい)である。

別の態様として、 $R^{1a}$ は、 $-Z^X-C(=O)-O-R^{X15}$ である。

$R^{1a}$ は、好ましくは、カルボキシ、 $-C(=O)-N(R^{X9})(R^{X10})$ 、または  
 $-N(R^{X14})-C(=O)-O-R^{X15}$ である。

$R^{1a}$ は、より好ましくは、カルボキシである。

$R^{X9}$ 、 $R^{X10}$ 、 $R^{X14}$ 、および $R^{X15}$ は、好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、または置換基群Eで置換されていてもよいアルキルである。より好ましくは、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルである。

$Z^X$ は好ましくは単結合である。

「置換基群Eで置換されていてもよいアルキル」、「置換基群Eで置換されていてもよいアルケニル」、および「置換基群Eで置換されていてもよいアルキニル」における好ましい置換基の態様としては、非置換またはハロゲン等が挙げられる。より好ましくは、非置換である。

【0150】

$R^{2a}$ は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシである。

$R^{2a}$ は好ましくは水素原子または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルであり、より好ましくは水素原子またはアルキルであり、さらに好ましくは、水素原子である。

$R^{2a}$ における「置換基群Fで置換されていてもよい」の好ましい置換基の態様としては、非置換またはハロゲン等が挙げられる。より好ましくは、非置換である。

【0151】

-L-は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ -または単結合である。

好ましくは、-L-は、 $-(CR^{3a}R^{3b})_n$ -である。

さらに好ましくは、-L-は、 $-CH_2-$ または単結合である。

特に好ましくは、-L-は、 $-CH_2-$ である。

【0152】

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルまたは置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシである。

好ましくは、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、カルボキシ、シアノ、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよい3~6員非芳香族炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい3~6員非芳香族複素環式基である。

好ましくは、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、または3~6員非芳香族炭素環式基である。

より好ましくは、 $R^{3a}$ は水素原子であり； $R^{3b}$ は、水素原子、アルキル、または3~6員非芳香族炭素環式基である。

より好ましくは、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、水素原子である。

【0153】

nは、1~4の整数である。

好ましくは、nは、1または2である。

より好ましくは、nは、1である。

【0154】

環Aは、非芳香族炭素環、芳香族炭素環、非芳香族複素環、または芳香族複素環である。好ましくは、環Aは、3~6員非芳香族炭素環、ベンゼン環、3~6員非芳香族複素環、または5員~6員芳香族複素環である。

より好ましくは、環Aは、3~6員非芳香族炭素環、ベンゼン環、または5員~6員芳香族複素環である。

10

20

30

40

50

より好ましくは、環 A は、3 ~ 6 員非芳香族炭素環である。

特に好ましくは、環 A は、3 ~ 5 員非芳香族炭素環である。

特に好ましくは、環 A は、シクロプロパン、シクロブタン、またはシクロヘプタンである。

特に好ましくは、環 A は、シクロプロパンである。

【0155】

$R^{12a}$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、オキソ、アルキル、ハロゲンアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキル、炭素環式基、複素環式基、オキソ置換複素環式基、炭素環アルキルオキシ、炭素環オキシアルキル、炭素環アルキルオキシアルキル、炭素環アルキルチオ、複素環アルキルオキシ、複素環オキシアルキル、複素環アルキルオキシアルキル、ハロゲンアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロゲンアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、またはアルキルスルホニルアミノである。

好ましくは、 $R^{12a}$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロゲンアルキル、アルキルオキシ、またはハロゲンアルキルオキシである。

より好ましくは、 $R^{12a}$  は、それぞれ独立して、ハロゲンまたはアルキルオキシである。

【0156】

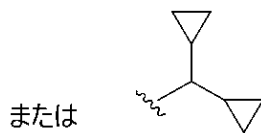
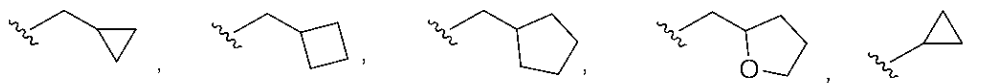
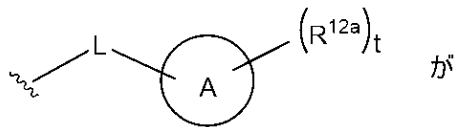
t は、0 ~ 4 の整数である。

好ましくは、t は、0 ~ 2 の整数である。

特に好ましくは、t は、0 である。

【0157】

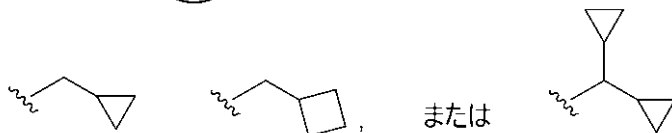
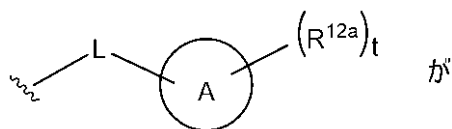
【化73】



である。

【0158】

【化74】



10

20

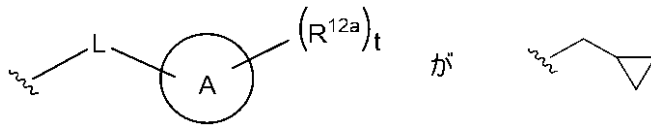
30

40

50

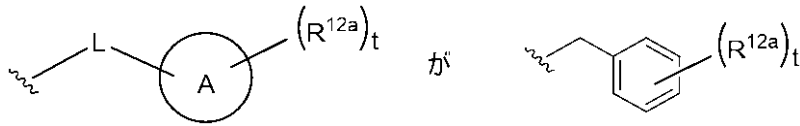
である。

【化 7 5】



である。

【化 7 6】



10

であり； $R^{12a}$ が、それぞれ独立してハロゲンであり； $t$ が2～3である。

【0159】

$R^{5a}$ および $R^{6a}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニルであり； $R^{5a}$ および $R^{6a}$ は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環もしくは置換基群Bで置換されていてもよい複素環を形成していてもよく、該炭素環もしくは該複素環は、縮合環および/または架橋構造を形成していてもよい。

20

好ましくは、 $R^{5a}$ および $R^{6a}$ は、それぞれ独立して、水素原子、または置換基群Fで置換されていてもよいアルキルである。

特に好ましくは、 $R^{5a}$ および $R^{6a}$ は、水素原子である。

【0160】

$R^{7a}$ は、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Bで置換されていてもよい複素環式基、または置換基群Bで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキル、置換基群Fで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されていてもよいアルキニルである。

好ましくは、 $R^{7a}$ は、置換基群Bで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Bで置換されていてもよい複素環式基である。

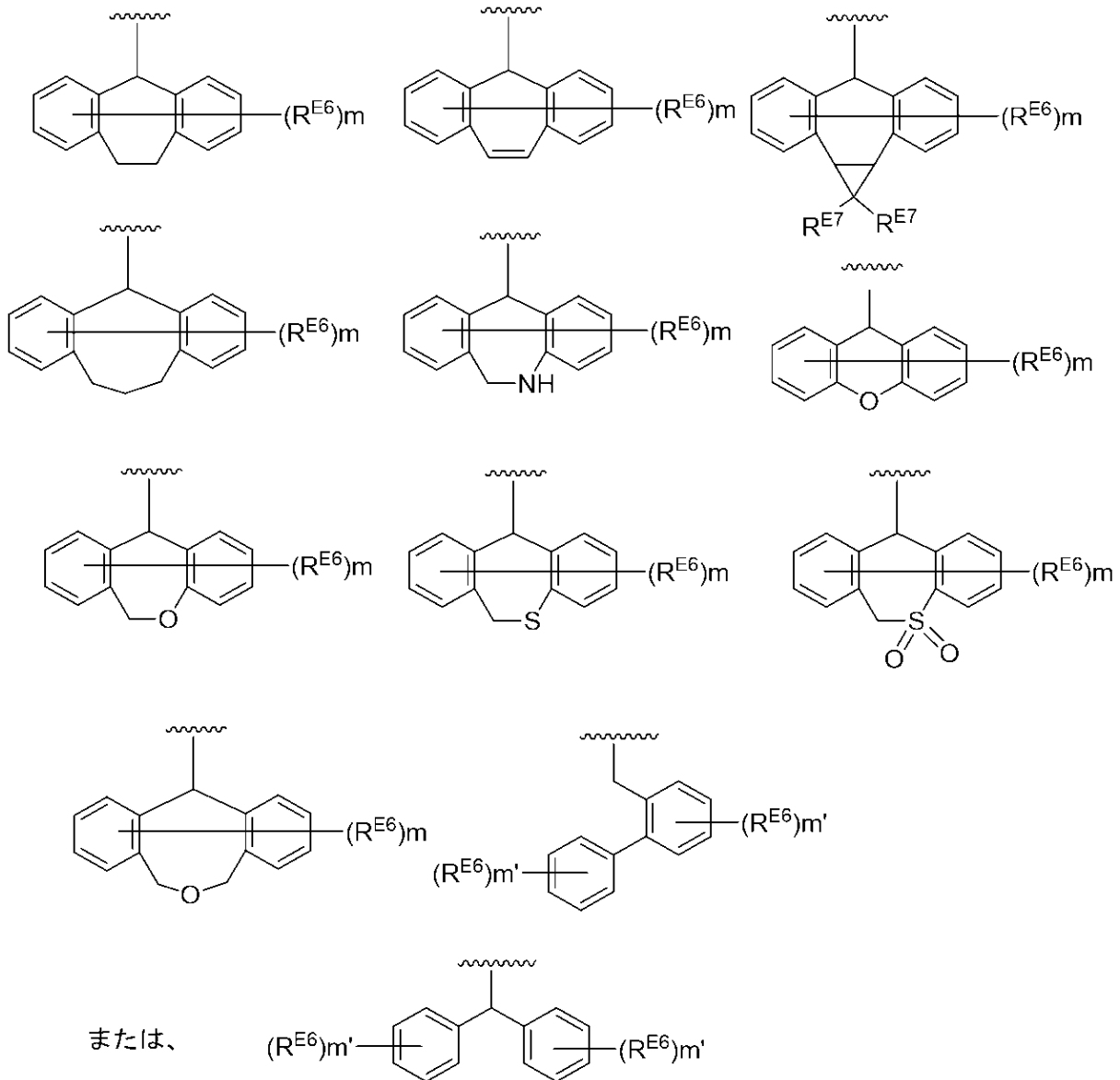
30

好ましくは、 $R^{7a}$ が、以下に示される基：

40

50

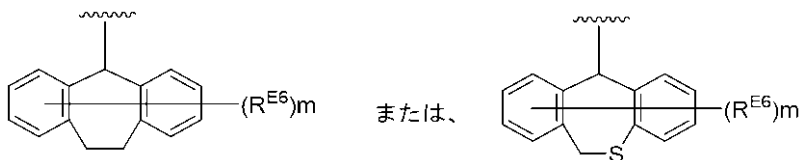
## 【化 7 7】



(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり； $R^{E7}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたはアルキルであり； $m$ は、それぞれ独立して、0～7の整数であり、 $m'$ は、それぞれ独立して、0～4の整数であり、置換基群Aは上記と同意義である)である。

より好ましくは、 $R^{7a}$ が、以下に示される基：

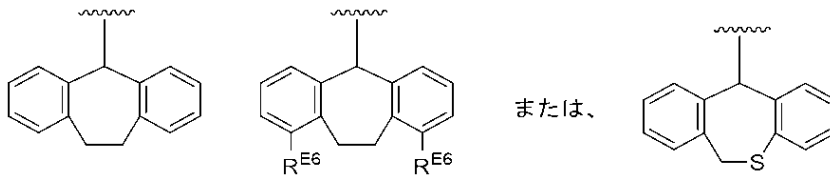
## 【化 7 8】



(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり； $m$ は、それぞれ独立して、0～7の整数であり、置換基群Aは上記と同意義である)である。好ましくは、 $m$ は0～2、より好ましくは、 $m$ は0である。

より好ましくは、 $R^{7a}$ が、以下に示される基：

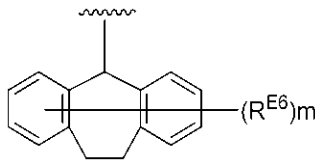
## 【化 7 9】



(式中、 $R^{E6}$  は、それぞれ独立して置換基群 A から選択される基である) である。

特に好ましくは、 $R^{7a}$  が、以下に示される基：

## 【化 8 0】



(式中、 $R^{E6}$  は、それぞれ独立して置換基群 A から選択される基であり； $m$  は、それぞれ独立して、0 ~ 7 の整数であり、置換基群 A は上記と同意義である) である。

$R^{E6}$  の好ましい例として、それぞれ独立して、ハロゲン、オキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、ハロゲノアルキルオキシ等が挙げられる。

$R^{E6}$  のより好ましい例として、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ等が挙げられる。

$R^{E6}$  のさらに好ましい例として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、イソプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、オキシ、カルボキシ等が挙げられる。

別の態様として、 $R^{E6}$  は、好ましくは、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、または芳香族炭素環式基であり、特に好ましくは、ハロゲンまたはアルキルである。

$m$  の好ましい態様は、0 ~ 6 の整数であり、より好ましくは 0 ~ 4 の整数であり、さらに好ましくは 0 ~ 2 の整数、特に好ましくは 0 である。

## 【0 1 6 1】

式 (II) で示される化合物またはその製薬上許容される塩の別の好ましい態様を以下に示す。

$R^{1a}$  が、カルボキシであり； $R^{2a}$  は、水素原子であり；

- L - が、- (CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)<sub>n</sub> - または単結合であり； $n$  が、1 であり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、または 3 ~ 6 員非芳香族炭素環式基であり；

環 A が、シクロプロパン、シクロブタン、またはシクロヘプタンであり；好ましくは、環 A が、シクロプロパンであり；

$R^{12a}$  が、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、アルキルオキシ、またはハロゲノアルキルオキシであり；

$t$  が、0 ~ 2 の整数であり；

$R^{7a}$  が、以下に示される基：

10

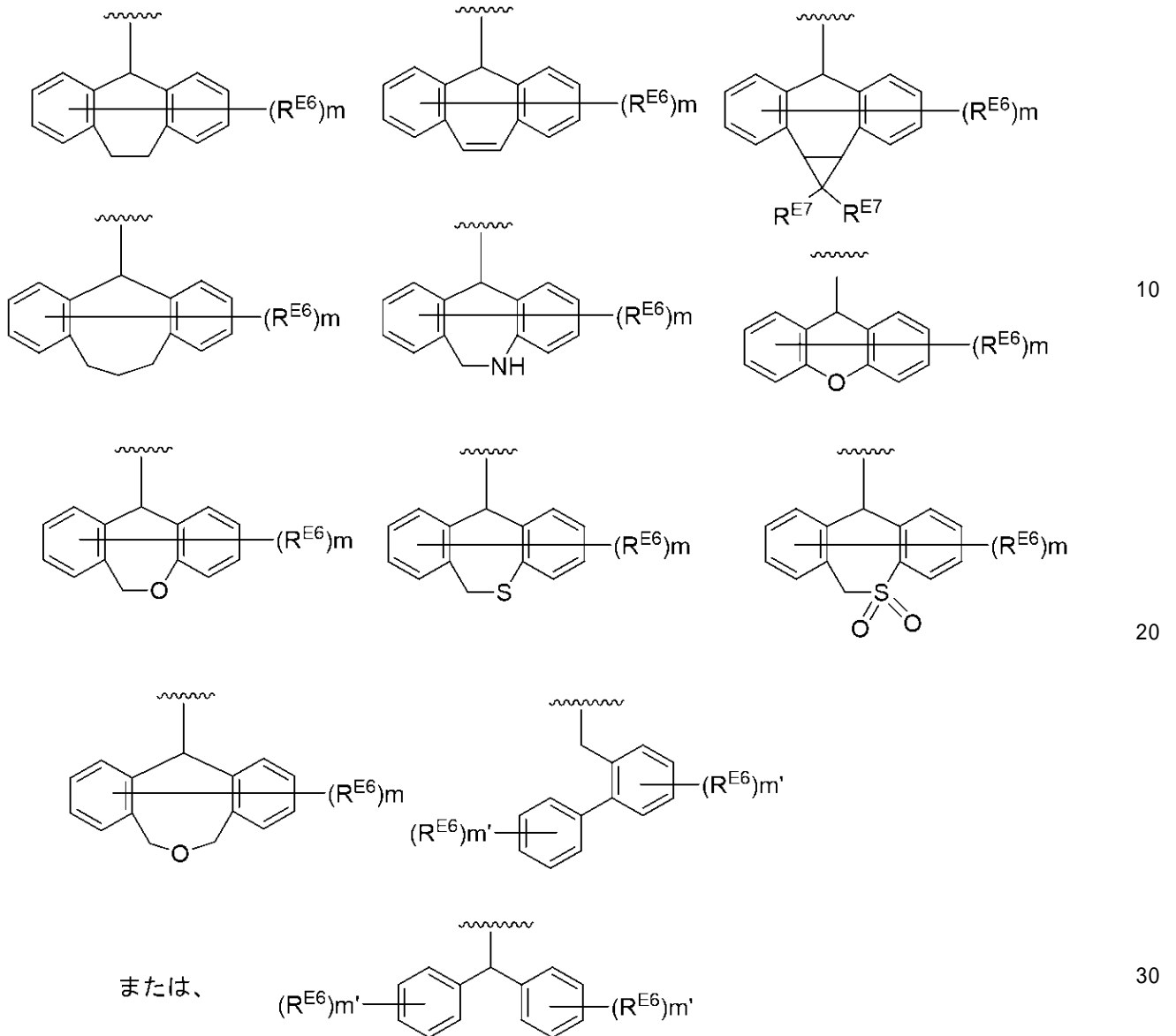
20

30

40

50

## 【化 8 1】



(式中、 $R^{E6}$ は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される基であり； $R^{E7}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲンまたはアルキルであり； $m$ は、それぞれ独立して、0～7の整数であり、 $m'$ は、それぞれ独立して、0～4の整数であり、置換基群Aは上記と同意義である)である。好ましくは、 $m$ は0～2の整数、より好ましくは、 $m$ は0である。 $R^{E6}$ は、好ましくは、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、または芳香族炭素環式基である。 $m'$ は、好ましくは、0～2の整数である。

## 【0162】

本発明に係る化合物の特徴の一つは、項目1における式(I)に示すような、2つ以上の環が縮環した、多環性カルバモイルピリドン誘導体および/またはこれらを含む組成物が、アレナウイルス、より好ましくは、旧世界アレナウイルス(例：ラッサウイルス、ルジョウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス等)および新世界アレナウイルス(例：フニンウイルス等)に対して高い増殖阻害活性を有する点である。

## 【0163】

本発明に係る化合物の別の特徴は、式(I)に示す、2つ以上の環が縮環した多環性カルバモイルピリドン誘導体に、さらに、式(I)における $R^1$ に対して、下記に示すような官能基を適用することにより、アレナウイルス、より好ましくは、旧世界アレナウイルス(例：ラッサウイルス、ルジョウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス等)および新世界アレナウイルス(例：フニンウイルス等)に対して高い増殖阻害活性



を有する点である。

官能基：カルボキシ、

- Z<sup>X</sup> - C(=O) - N(R<sup>X9</sup>)(R<sup>X10</sup>)、または

- Z<sup>X</sup> - N(R<sup>X14</sup>) - C(=O) - O - R<sup>X15</sup>

(R<sup>X9</sup>、R<sup>X10</sup>、R<sup>X14</sup>、R<sup>X15</sup>およびZ<sup>X</sup>は、項目1と同意義である)。

【0164】

本発明に係る化合物のより好ましい別の特徴は、式(I)に示す、2つ以上の環が縮環した多環性カルバモイルピリドン誘導体に、さらに、式(I)におけるR<sup>1</sup>に対して、下記に示すような官能基を適用することにより、アレナウイルス、好ましくは、旧世界アレナウイルス(例：ラッサウイルス、ルジョウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス等)および新世界アレナウイルス(例：フニンウイルス等)に対して高い増殖阻害活性を有する点である。

10

官能基：カルボキシ、-C(=O)-N(R<sup>X9</sup>)(R<sup>X10</sup>)、または

-N(R<sup>X14</sup>)-C(=O)-O-R<sup>X15</sup>、

(R<sup>X9</sup>、R<sup>X10</sup>、R<sup>X14</sup>、およびR<sup>X15</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル、またはハロゲンアルキルである)である。

【0165】

本発明に係る化合物の特に好ましい別の特徴は、式(I)に示す、2つ以上の環が縮環した多環性カルバモイルピリドン誘導体に、さらに、式(I)におけるR<sup>1</sup>に対して、カルボキシを適用することにより、アレナウイルス、好ましくは、旧世界アレナウイルス(例：ラッサウイルス、ルジョウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス等)および新世界アレナウイルス(例：フニンウイルス等)に対して高い増殖阻害活性を有する点である。

20

【0166】

本発明に係る化合物の別の好ましい別の特徴は、式(I)に示す、2つ以上の環が縮環した多環性カルバモイルピリドン誘導体に、さらに、式(I)におけるR<sup>1</sup>に対して、下記に示すような官能基を適用することにより、アレナウイルス、好ましくは、旧世界アレナウイルス(例：ラッサウイルス、ルジョウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス等)および新世界アレナウイルス(例：フニンウイルス等)に対して高い増殖阻害活性を有する点である。

30

官能基：カルボキシまたはカルボキシのバイオアイソスター。

【0167】

本発明に係る化合物のその他の特徴は、式(I)に示す、2つ以上の環が縮環した多環性カルバモイルピリドン誘導体に、さらに式(I)におけるA<sub>1</sub>および/またはA<sub>2</sub>の炭素原子上または窒素原子上に、下記に示すような脂溶性官能基を1個または2個以上導入することにより、アレナウイルス、好ましくは、旧世界アレナウイルス(例：ラッサウイルス、ルジョウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス等)および新世界アレナウイルス(例：フニンウイルス等)に対して高い増殖阻害活性を有する点である。

脂溶性官能基：置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシアリル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシカルボニル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシアリル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシカルボニル(置換基群Aは、項目1と同意義である)。

40

【0168】

本発明に係る化合物の好ましい特徴は、式(I)に示す、2つ以上の環が縮環した多環性カルバモイルピリドン誘導体に、さらに式(I)におけるA<sub>1</sub>および/またはA<sub>2</sub>の炭素原子上または窒素原子上に、下記に示すような脂溶性官能基を1個導入することにより、アレナウイルス、好ましくは、旧世界アレナウイルス(例：ラッサウイルス、ルジョウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス等)および新世界アレナウイルス

50

(例：フニンウイルス等)に対して高い増殖阻害活性を有する点である。

脂溶性官能基：置換基群 F で置換されていてもよいアルキル、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環式基、置換基群 B で置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群 B で置換されていてもよい複素環式基、または置換基群 B で置換されていてもよい複素環アルキル(置換基群 A は、項目 1 と同意義である)。

【0169】

本発明に係る化合物のより好ましい特徴は、式(I)に示す、2つ以上の環が縮環した多環性カルバモイルピリドン誘導体に、さらに式(I)におけるA1および/またはA2の炭素原子上または窒素原子上に、下記に示すような脂溶性官能基を1個導入することにより、アレナウイルス、好ましくは、旧世界アレナウイルス(例：ラッサウイルス、ルジヨウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス等)および新世界アレナウイルス(例：フニンウイルス等)に対して高い増殖阻害活性を有する点である。

脂溶性官能基：アルキル、置換アルキル(置換基：アルキルチオ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキルチオ)、炭素環式基、置換炭素環式基(置換基：ハロゲン、アルキル)、炭素環アルキル、置換炭素環アルキル(置換基：ハロゲン、アルキルチオ、炭素環式基、炭素環アルキルチオ)、複素環式基、置換複素環式基(置換基：ハロゲン)、複素環アルキル、または置換複素環アルキル(置換基：アルキルオキシで置換された炭素環式基)。

【0170】

式(I)または式(II)で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式(I)または式(II)で示される化合物と、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、バリウム等)、マグネシウム、遷移金属(例えば、亜鉛、鉄等)、アンモニア、有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等)およびアミノ酸との塩、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等)、および有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

【0171】

本発明の式(I)または式(II)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物(例えば、水和物等)、共結晶および/または結晶多形を形成する場合があります。本発明はそのような各種の溶媒和物、共結晶および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式(I)または式(II)で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子(例えば、水分子等)と配位していてもよい。式(I)または式(II)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式(I)または式(II)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することで結晶多形を形成する場合がある。「共結晶」は、式(I)または式(II)で示される化合物または塩とカウンター分子が同一結晶格子内に存在することを意味し、任意の数のカウンター分子を含んでも良い。

【0172】

本発明の式(I)または式(II)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります。本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインピボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、

10

20

30

40

50

還元、加水分解等を受けて式 (I) または式 (II) で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式 (I) または式 (II) で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば “Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985” に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

また、例えば国際公開公報第 2012/039414 号に記載の方法を参考にすることができる。

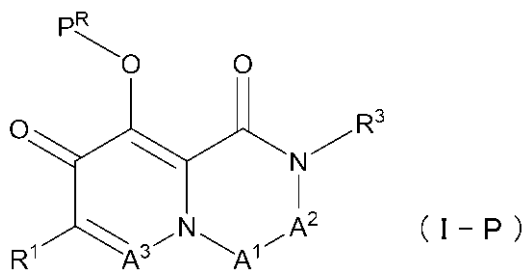
【0173】

式 (I) または式 (II) で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックストアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_3-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3-$ 、 $\text{CH}_2\text{FSO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$ 、 $\text{PhSO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3-$  が挙げられる。

【0174】

また、本発明に係る式 (I) または式 (II) の化合物は、例えば、下式 (I-P) に示すようにプロドラッグ化することもできる。プロドラッグ化することにより、生体への投与 (例えば、経口投与) 後に効率よく体内に吸収され、高い薬理効果を示すことが期待される。

【化 8 2】

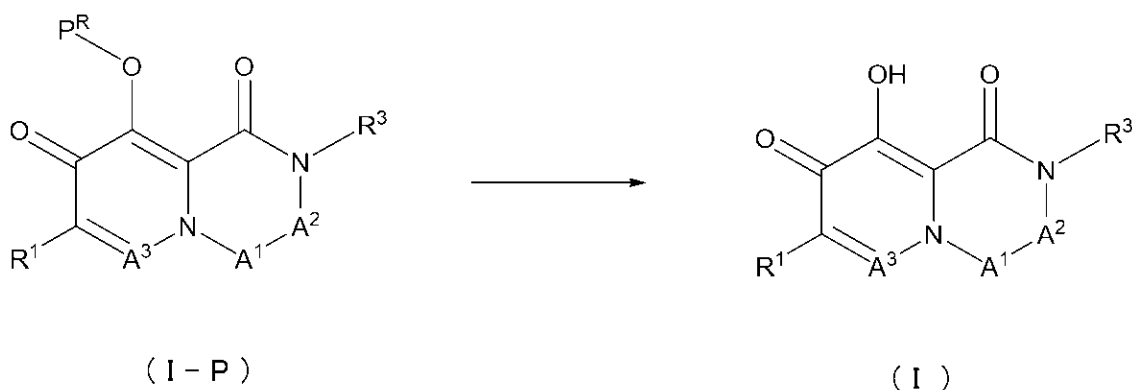


(式中、 $\text{P}^{\text{R}}$  は、プロドラッグを形成する基であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{A}^1$ 、および  $\text{A}^2$  は項目 1 と同意義である)

【0175】

本明細書における「プロドラッグを形成する基」とは、例えば、以下の反応式：

【化 8 3】



10

20

30

40

50

(式中、各記号は前記と同意義である)

の、式(I-P)における「P<sup>R</sup>」基を指し、-OP<sup>R</sup>基の部分が、生体内における生理条件下での薬物代謝酵素、加水分解酵素、胃酸、腸内細菌等によって引き起こされる分解反応によって、式(I)における-OH基に変換される基を示す。

該「プロドラッグを形成する基」は、より好ましくは、式(I)で示される化合物に付加することによって、式(I)で示される化合物のバイオアベイラビリティおよび/またはAUC(血中濃度曲線下面積)を向上させる基を意味する。

【0176】

「プロドラッグを形成する基」としては、例えば、Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985)、およびSupplied by The British Library - "The world's Knowledge"に記載されている基が挙げられる。

10

式(I-P)の-OP<sup>R</sup>基における「P<sup>R</sup>」基は、生体内で-OH基に変換される基であればよく、好ましくは、種々の置換カルボニル基、置換オキシアルキル基(例:置換オキシメチル)、置換されていてもよい環式基アルキル(例:置換されていてもよい環式基メチル)、または置換されていてもよいイミノアルキル(例:置換されていてもよいイミノメチル)等が例示されるがより好ましくは例えば以下の式a)~y)から選ばれる基を包含する。

a) -C(=O)-P<sup>R0</sup>、

b) -C(=O)-P<sup>R1</sup>、

20

c) -C(=O)-L-P<sup>R1</sup>、

d) -C(=O)-L-O-P<sup>R1</sup>、

e) -C(=O)-L-O-L-O-P<sup>R1</sup>、

f) -C(=O)-L-O-C(=O)-P<sup>R1</sup>、

g) -C(=O)-O-P<sup>R2</sup>、

h) -C(=O)-N(P<sup>R2</sup>)<sub>2</sub>、

i) -C(=O)-O-L-O-P<sup>R2</sup>、

j) -CH<sub>2</sub>-O-P<sup>R3</sup>、

k) -CH<sub>2</sub>-O-L-O-P<sup>R3</sup>、

l) -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-P<sup>R3</sup>、

30

m) -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-O-P<sup>R3</sup>、

n) -CH(-CH<sub>3</sub>)-O-C(=O)-O-P<sup>R3</sup>、

o) -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-N(-K)-P<sup>R3</sup>、

p) -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-O-L-O-P<sup>R3</sup>、

q) -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-O-L-N(P<sup>R3</sup>)<sub>2</sub>、

r) -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P<sup>R3</sup>、

s) -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P<sup>R3</sup>)<sub>2</sub>、

t) -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P<sup>R3</sup>、

u) -CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P<sup>R3</sup>、

v) -CH<sub>2</sub>-O-P(=O)(-OH)<sub>2</sub>、

40

w) -CH<sub>2</sub>-O-P(=O)(-OBn)<sub>2</sub>、

x) -CH<sub>2</sub>-P<sup>R4</sup>

y) -C(=N<sup>+</sup>P<sup>R5</sup>)<sub>2</sub>(-NP<sup>R5</sup>)<sub>2</sub>

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレンであり、

Kは、水素原子、または直鎖もしくは分枝状のアルキレン、または直鎖もしくは分枝状のアルケニレンであり、

P<sup>R0</sup>は、置換基群Dで置換されていてもよいアルキル、または置換基群Dで置換されていてもよいアルケニルであり、

P<sup>R1</sup>は、置換基群Dで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Dで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Dで置換されていてもよいアルキルアミノ、または置換基群

50

Dで置換されていてもよいアルキルチオであり、  
 $P^{R2}$ は、置換基群Dで置換されていてもよいアルキル、置換基群Gで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Gで置換されていてもよい複素環式基であり、  
 $P^{R3}$ は、置換基群Dで置換されていてもよいアルキル、置換基群Gで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Gで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Dで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Gで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Gで置換されていてもよい複素環アルキル、またはアルキルシリルであり、  
 $P^{R4}$ は、置換基群Gで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Gで置換されていてもよい複素環式基であり、ならびに  
 $P^{R5}$ は、置換基群Dで置換されていてもよいアルキルである。

10

置換基群D；オキソ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、シアノ、およびニトロ。

置換基群G；オキソ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、炭素環アルキル、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシ、シアノ、およびニトロ。)

## 【0177】

「プロドラッグを形成する基」として、式(I-P)の $-OP^R$ 基における「 $P^R$ 」基は、好ましくは、以下のb)、l)、m)およびn)から選ばれる基である。

20

b)  $-C(=O)-P^{R1}$ 、

l)  $-CH_2-O-C(=O)-P^{R3}$ 、

m)  $-CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3}$ 、

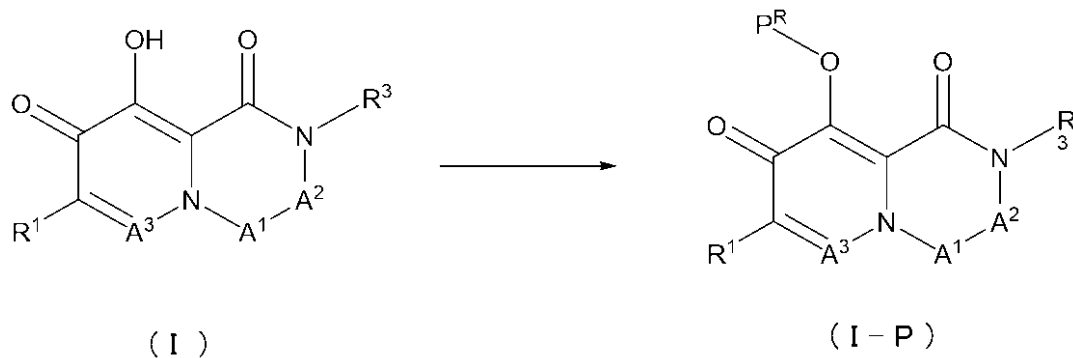
n)  $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3}$ 、

(式中、各記号は上記と同意義である。)

## 【0178】

本明細書における「プロドラッグ化」とは、例えば、以下の反応式：

## 【化84】



30

(式中、各記号は前記と同意義である)

40

に示されるように、式(I)または式(II)もしくはその製薬上許容される塩のヒドロキシ基を、 $-OP^R$ 基に変換することを意味する。

## 【0179】

また、本発明に係る式(I)または式(II)の化合物のプロドラッグの別の態様として、例えば、 $R^1$ または $R^{1a}$ がカルボキシ基である場合に、該カルボキシ基の水素原子が「プロドラッグを形成する基」で置換された化合物が挙げられる。「プロドラッグを形成する基」としては、例えば、Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985)、および Supplied by The British Library - "The world's Knowledge"に記載されている基が挙げられ、例えば、置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

50

## 【0180】

本明細書における「親化合物」とは、前記「プロドラッグ」を合成する前の原料となる化合物、および/または前記「プロドラッグ」から生体内における生理条件下で楮や胃酸等による反応により放出される化合物を意味し、例えば、前記の式(I)で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩を意味する。

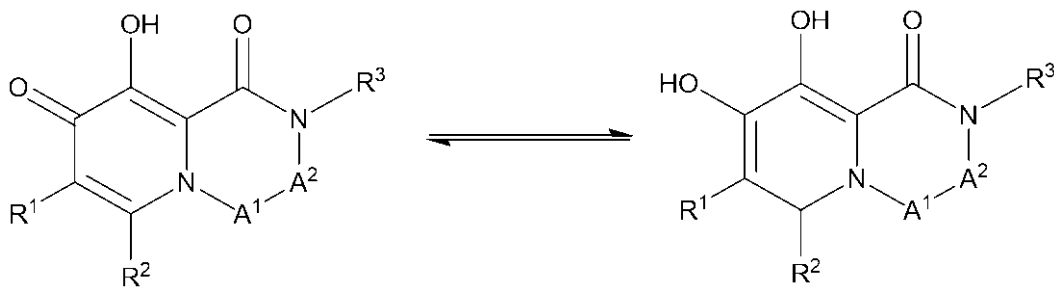
## 【0181】

また、本発明にかかる化合物は特定の異性体に限定するものではなく、すべての可能な異性体(ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体及び回転異性体等)やラセミ体を含むものである。

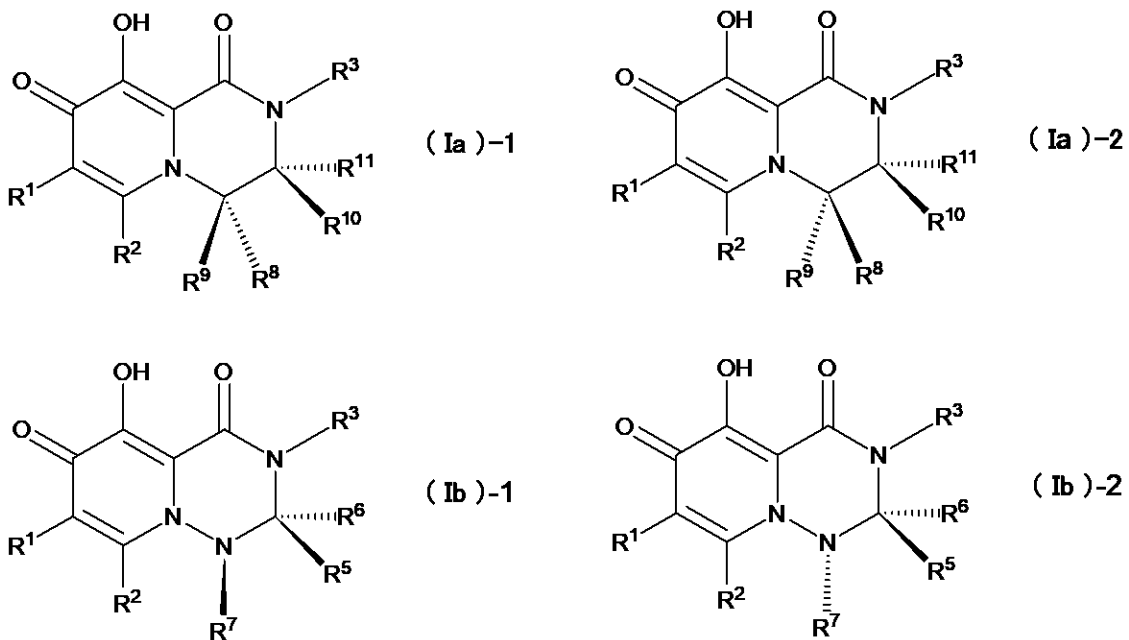
## 【0182】

本発明における式(I)または式(II)は、特定の異性体に限定するものではなく、すべての可能な異性体やラセミ体を含むものである。例えば、下記の通り、互変異性体や立体異性体を含む。

## 【化85】



## 【化86】



## 【0183】

また、本発明における式(I)または式(II)の化合物の一つ以上の水素原子、炭素原子または他の原子は、それぞれ水素原子、炭素原子または他の原子の同位体で置換され得る。

また、式(I)または式(II)の化合物は、それぞれ、式(I)または式(II)の化合物のすべての放射性標識体を包含する。式(I)または式(II)の化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および/または診断ツールとして有用である。

10

20

30

40

50

本発明の式 ( I ) または式 ( I I ) の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および  $^{36}\text{Cl}$  のように、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、および塩素原子が包含される。

本発明の式 ( I ) または式 ( I I ) の化合物に組み込まれ得る同位体の特に好ましい例は、 $^2\text{H}$  (すなわち、重水素原子) であり、本明細書の実施例で示される方法、あるいは当該技術分野で周知の方法で調整できる。なお、本明細書の実施例では重水素原子を「D」と表記している。本発明の式 ( I ) または式 ( I I ) の水素原子が重水素原子に変換された化合物は、未変化体に比べてバイオアベイラビリティや、代謝安定性、薬効、毒性面で優れた効果を示す場合があり、医薬として有用な化合物となりうる。

10

## 【 0 1 8 4 】

一般的合成法ならびに実施例中、各略語の意味は以下の通りである。

DMF : N , N - ジメチルホルムアミド

DMA : N , N - ジメチルアセトアミド

NMP : N - メチルピロリドン

DMI : ジメチルイミダゾリジノン

THF : テトラヒドロフラン

Ms : メタンシルホニル

Ts : パラトルエンシルホニル

Boc : tert - ブトキシカルボニル

20

DIBALH : ジイソブチルアルミニウムヒドリド

WSC または EDCI : N - エチル - N ' - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド

HOBT : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

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イト

NBS ; N - ブロモスクシイミド

NCS : N - クロロスクシイミド

TEMPO : 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - オキシラジカル

PDC : ピリジニウムジクロロメート

30

DEAD : ジエチルアゾジカルボキシレート

DIAD : ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DMAP : 4 - ジメチルアミノピリジン

mCPBA : m - クロロ過安息香酸

DBU : 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] - 7 - ウンデセン

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン

TBAF : フッ化テトラブチルアンモニウム

T3P : プロピルホスホン酸無水物

IBX : 2 - ヨードキシ安息香酸

DMSO : シメチルスルホキシド

40

NaHMDS : ナトリウムヘキサメチルジシラジド

TFA : トリフルオロ酢酸

Bn : ベンジル

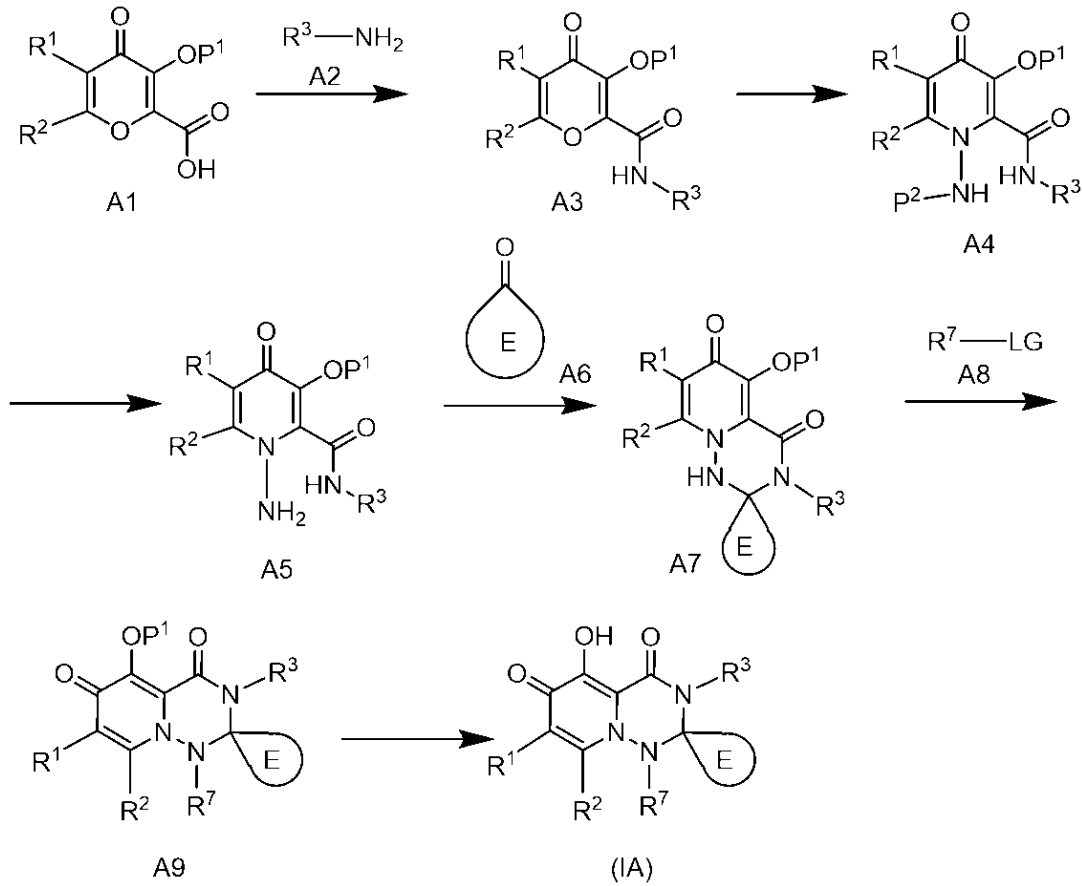
本発明に係る化合物は、国際公開公報第 2010 / 147068 号、国際公開公報第 2012 / 039414 号、国際公開公報第 2014 / 100323 号、または特開 2019 - 59697 ( JP 2019 - 59697 ) に記載の方法に基づいて、合成することができる。

## 【 0 1 8 5 】

( 製法 A )

50

## 【化 8 7】



10

20

(式中、環 E は置換基群 B で置換されていてもよい炭素環または置換基群 B で置換されていてもよい複素環であり、各記号は前記と同意義である)

## 第 1 工程

化合物 A 1 に、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、HATU、WSC・HCl 等の縮合剤を加え、目的物に対応するアミン A 2 ( $R^{7a}-NH_2$ ) および、必要に応じてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の 3 級アミンを加え、10 ~ 60、好ましくは 20 ~ 40 にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 A 3 を得ることができる。

30

## 第 2 工程

化合物 A 3 に、DMF、DMA、NMP、THF、EtOH 等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、 $P^2$  で保護されたヒドラジン及び PPTS、酢酸などを加え 20 ~ 160 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 A 4 を得ることができる。

## 第 3 工程

保護基に適した脱保護反応を実施し、化合物 A 5 を得ることができる。

40

## 第 4 工程

化合物 A 5 に、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、化合物 A 6 を加え、10 ~ 60、好ましくは 20 ~ 40 にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 A 7 を得ることができる。

## 第 5 工程

化合物 A 7 に、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物 A 8 および、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基を加え、0 ~ 60、好ましくは 10 ~ 40 にて 0.1 時間 ~ 48 時間、好ましくは 1 時間 ~ 24 時間反応させることにより、化合物 A 9 を得ることができる。

50



また、化合物 A 7 に、DMF、酢酸エチル、酢酸ブチル、1,4-ジオキサン等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物 A 8 および、T3P、メタンスルホン酸もしくはパラトルエンスルホン酸を加え、40 ~ 150、好ましくは60 ~ 120にて0.1時間~48時間、好ましくは1時間~24時間反応させることにより、化合物 A 9 を得ることができる。別の方法としては、化合物 A 7 に、酢酸溶媒中、化合物 A 8 を加え、40 ~ 150、好ましくは60 ~ 120にて0.1時間~48時間、好ましくは1時間~24時間反応させることにより、化合物 A 9 を得ることができる。

#### 第6工程

化合物 A 9 の水酸基の保護基の脱保護反応を実施することにより、化合物 ( I A ) を得ることができる。化合物 A 9 の水酸基の保護基の脱保護反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green ( John Wiley & Sons ) 等に記載の一般的な方法で行うことができる。

10

#### 【0186】

以下に本発明の実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

#### 【0187】

( LC/MS測定条件 )

( 1 ) カラム : A C Q U I T Y U P L C ( R ) B E H C 1 8 ( 1 . 7 μ m i . d . 2 . 1 × 5 0 m m ) ( W a t e r s )

20

流速 : 0 . 8 m L / 分

UV 検出波長 : 2 5 4 n m

移動相 : [ A ] は 0 . 1 % ギ酸含有水溶液、[ B ] は 0 . 1 % ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント : 3 . 5 分間で 1 0 % - 1 0 0 % 溶媒 [ B ] のリニアグラジエントを行い、0 . 5 分間、1 0 0 % 溶媒 [ B ] を維持した。

( 2 ) カラム : S h i m - p a c k X R - O D S ( 2 . 2 μ m , i . d . 5 0 × 3 . 0 m m ) ( S h i m a d z u )

流速 : 1 . 6 m L / 分 ; UV 検出波長 : 2 5 4 n m ;

移動相 : [ A ] 0 . 1 % ギ酸含有水溶液、[ B ] 0 . 1 % ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント : 3 分間で 1 0 % - 1 0 0 % 溶媒 [ B ] のリニアグラジエントを行い、0 . 5 分間、1 0 0 % 溶媒 [ B ] を維持した。

30

( 3 ) カラム : G e m i n i - N X ( 5 μ m , i . d . 4 . 6 × 5 0 m m ) ( P h e n o m e n e x )

流速 : 3 m L / 分

UV 検出波長 : 2 5 4 n m

移動相 : [ A ] は 0 . 1 % ギ酸含有水溶液、[ B ] は 0 . 1 % ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント : 3 . 5 分間で 5 % - 1 0 0 % 溶媒 [ B ] のリニアグラジエントを行い、0 . 5 分間、1 0 0 % 溶媒 [ B ] を維持した。

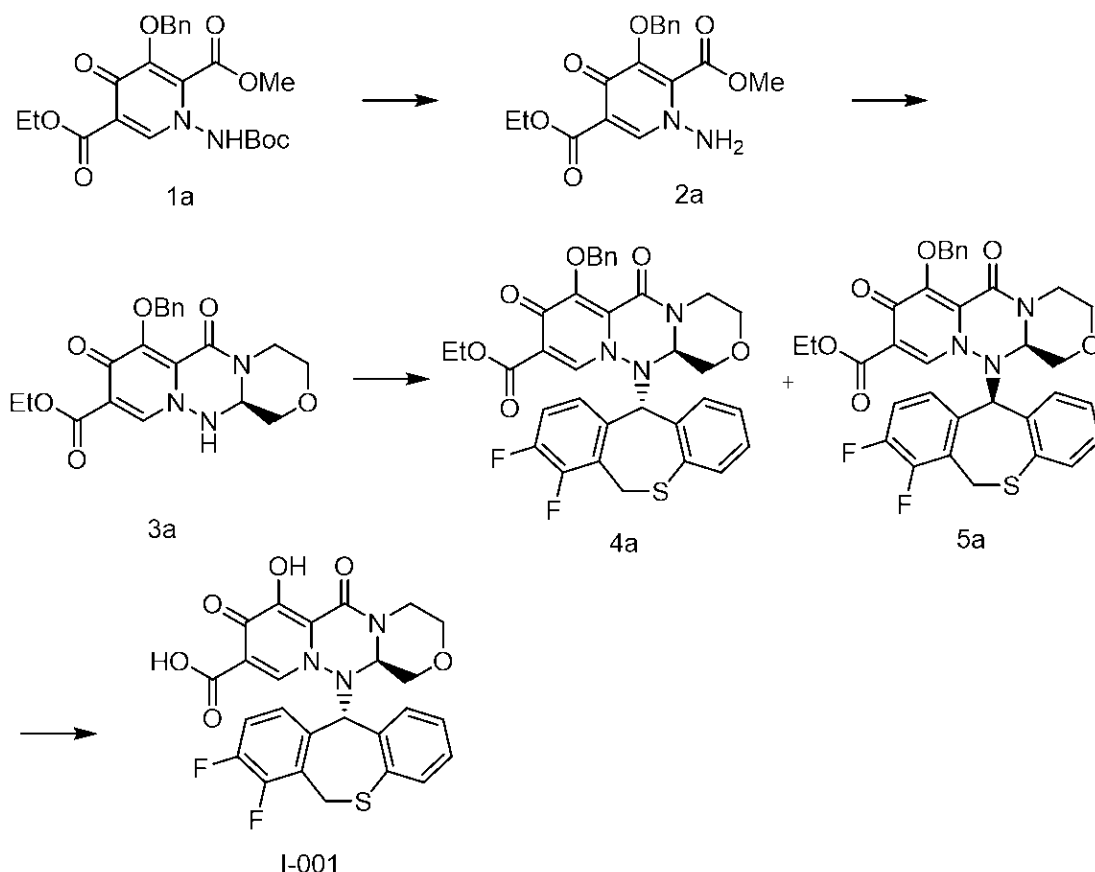
#### 【0188】

##### 実施例 1

40

化合物 I - 0 0 1 の合成

## 【化 8 8】



10

20

## 工程 1 化合物 2 a の合成

化合物 1 a (10.4 g、23.3 mmol) を酢酸エチル (25 ml) に溶解し、4 mol/L 塩酸 酢酸エチル溶液を加え室温で一時間攪拌した後、一晚静置した。溶媒を減圧留去した後、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルによって抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し化合物 2 a を得た (8.04 g、収率 99%)。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.37 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 3H), 3.79 (s, 3H), 4.36 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 5.20-5.40 (m, 4H), 7.30-7.44 (m, 5H), 8.30 (s, 1H)

## 工程 2 化合物 3 a の合成

化合物 2 a (7.2 g、20.8 mmol) とアрил - 3 - メトキシモルホリン - 4 - カルボキシレート (5.02 g、25.0 mmol) をアセトニトリル (200 ml) に溶解後、 $-30^\circ\text{C}$  に冷却した。これに四塩化スズ (3.66 ml, 31.2 mmol) を加え攪拌した。四時間攪拌した後、3 - メトキシモルホリン - 4 - カルボキシレート (2.09 g、10.4 mmol) と四塩化スズ (1.22 ml, 10.4 mmol) を反応液に追加し、さらに 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加えた後、塩化メチレンを用いて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。得られた残渣をテトラヒドロフラン (250 ml) に溶解後、モルホリン (9.06 ml, 104 mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.20 g, 1.04 mmol) を加え室温で 30 分攪拌した。反応液をジエチルエーテル (500 ml) で希釈した後、生じた沈殿物を濾取することで化合物 3 a (6.2 g, 75%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.27 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.30-3.52 (m, 1H), 3.95-4.30 (m, 5H), 4.80-4.95 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.53-7.65 (m, 2H), 8.16 (s, 1H)

## 工程 3 化合物 4 a と 5 a の合成

50

化合物 3 a ( 7 3 3 m g 、 1 . 8 4 m m o l ) と ( 7 2 8 m g 、 2 . 7 5 m m o l ) を 5 0 % T 3 P 酢酸エチル溶液 ( 7 . 0 m L ) に溶解し、封管条件下 1 1 0 ° で一時間半撈拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム - 酢酸エチル ) により精製して化合物 4 a と化合物 5 a ( 7 7 0 m g 、 収率 6 5 % ) をジアステレオマー混合物で得た。

LC/MS (ESI):m/z = 6 4 6 、 [M+H]<sup>+</sup>、RT=2 . 3 7 min , LC / MS 測定条件 : ( 1 )

LC/MS (ESI):m/z = 6 4 6 、 [M+H]<sup>+</sup>、RT=2 . 4 4 min , LC / MS 測定条件 : ( 1 )

#### 工程 4 化合物 I - 0 0 1 の合成

化合物 4 a と化合物 5 a の混合物 ( 1 0 9 m g 、 0 . 1 6 9 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( 1 . 0 m l ) と水 ( 1 . 0 m l ) に溶解後 0 度 に冷却した。これに 2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 0 8 4 m l 、 0 . 1 6 9 m m o l ) を加え 1 時間撈拌した後、再び 2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 0 8 4 m l 、 0 . 1 6 9 m m o l ) を加えさらに 4 時間撈拌した。2 m o l / L 塩酸水溶液 ( 0 . 1 7 0 m l 、 0 . 3 4 0 m m o l ) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。残渣を N , N - ジメチルアセトアミド ( 1 . 0 m L ) に溶解し、塩化リチウム ( 3 6 . 4 m g 、 0 . 8 5 8 m m o l ) を加えて、1 0 0 ° で 5 時間撈拌した。Gemini - NX AX IA P a c k e d ( C 1 8 5 μ m , i . d . 3 0 × 1 0 0 m m , アセトニトリル - 水 ) により精製して化合物 I - 0 0 1 ( 2 7 . 9 m g 、 3 0 . 8 % ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.00-3.15 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.80-3.90(m, 1H), 3.95-4.15 (m, 2H), 4.60-4.75 (m, 2H), 5.20-5.30 (m, 2H), 6.55-6.65 (m, 1H), 6.75-6.88 (m, 1H) 7.00-7.20 (m, 4H), 8.09 (s, 1H), 13.8 (brs, 1H)

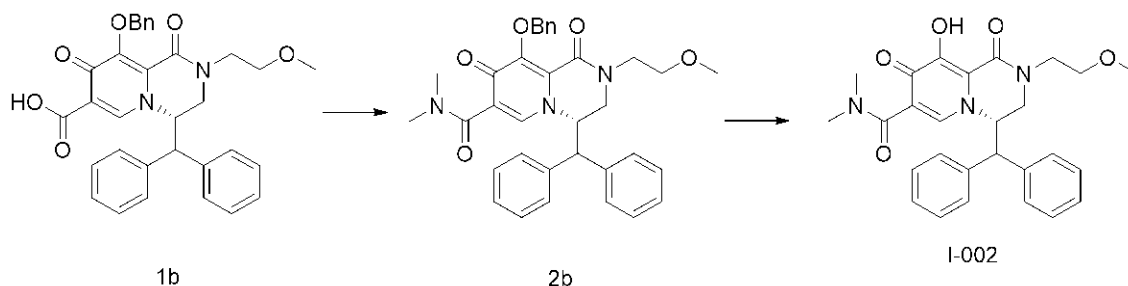
LC/MS (ESI):m/z = 5 2 8 、 [M+H]<sup>+</sup>、RT=2 . 0 2 min , LC / MS 測定条件 : ( 1 )

【 0 1 8 9 】

#### 実施例 2

#### 化合物 I - 0 0 2 の合成

【 化 8 9 】



#### 工程 1 化合物 2 b の合成

化合物 1 b ( 8 0 m g , 0 . 1 5 m m o l ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 m l ) に溶解し、0 ° でクロロギ酸エチル ( 4 8 m g , 0 . 4 5 m m o l ) を加えてそのまま 3 0 分撈拌した。0 ° でジメチルアミン塩酸塩 ( 6 1 m g , 0 . 7 4 m m o l ) 、トリエチルアミン ( 4 5 m g , 0 . 4 5 m m o l ) 、 N , N - ジメチル - 4 - アミノピリジン ( 触媒量 ) を加え、室温で 3 0 分撈拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し無色ガム状の化合物 2 b の粗生成物 9 0 m g を得た。

#### 工程 2 化合物 I - 0 0 2 の合成

化合物 2 b にトリフルオロ酢酸 ( 1 m l ) を加え、室温で 1 時間撈拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、2 N 塩酸で酸性にした。クロロホルムで抽出した後に溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をクロロホルム - ジイソプロピルエーテル - ジエチルエーテルから再結晶して無色固体の化合物 I - 0 0 2 ( 5 6 m g 、

2工程の収率79%)を得た。

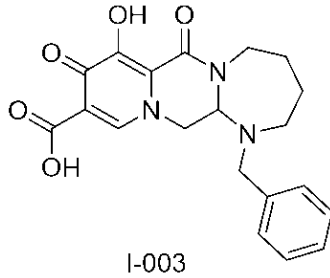
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) : 2.41 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.32-3.62 (m, 5H), 4.10 (dd,  $J = 3.3, 13.5$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 5.48 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 7.11-7.59 (m, 11H), 12.37 (br s, 1H).

以下の化合物は、上記実施例、国際公開公報第2010/147068号および国際公開公報第2012/039414号、および特開2019-59697 (JP2019-59697)に記載の合成法に従い、市販の化合物または既知化合物を用いて合成した。

【0190】

化合物 I - 003

【化90】



10

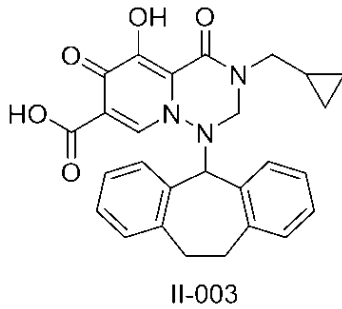
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) : 1.45-1.86 (4H, m), 2.67-2.87 (2H, m), 3.36-3.42 (9H, m), 3.88 (2H, dd,  $J = 22.72, 14.64$  Hz), 4.04-4.14 (1H, m), 4.59 (2H, d,  $J = 5.64$  Hz), 5.04 (1H, t,  $J = 5.64$  Hz), 7.19-7.34 (5H, m), 8.55 (1H, s).

20

【0191】

化合物 II - 003

【化91】



30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ) : 14.84 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 6.76 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.14 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.03-2.73 (m, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.19-0.13 (m, 2H).

【0192】

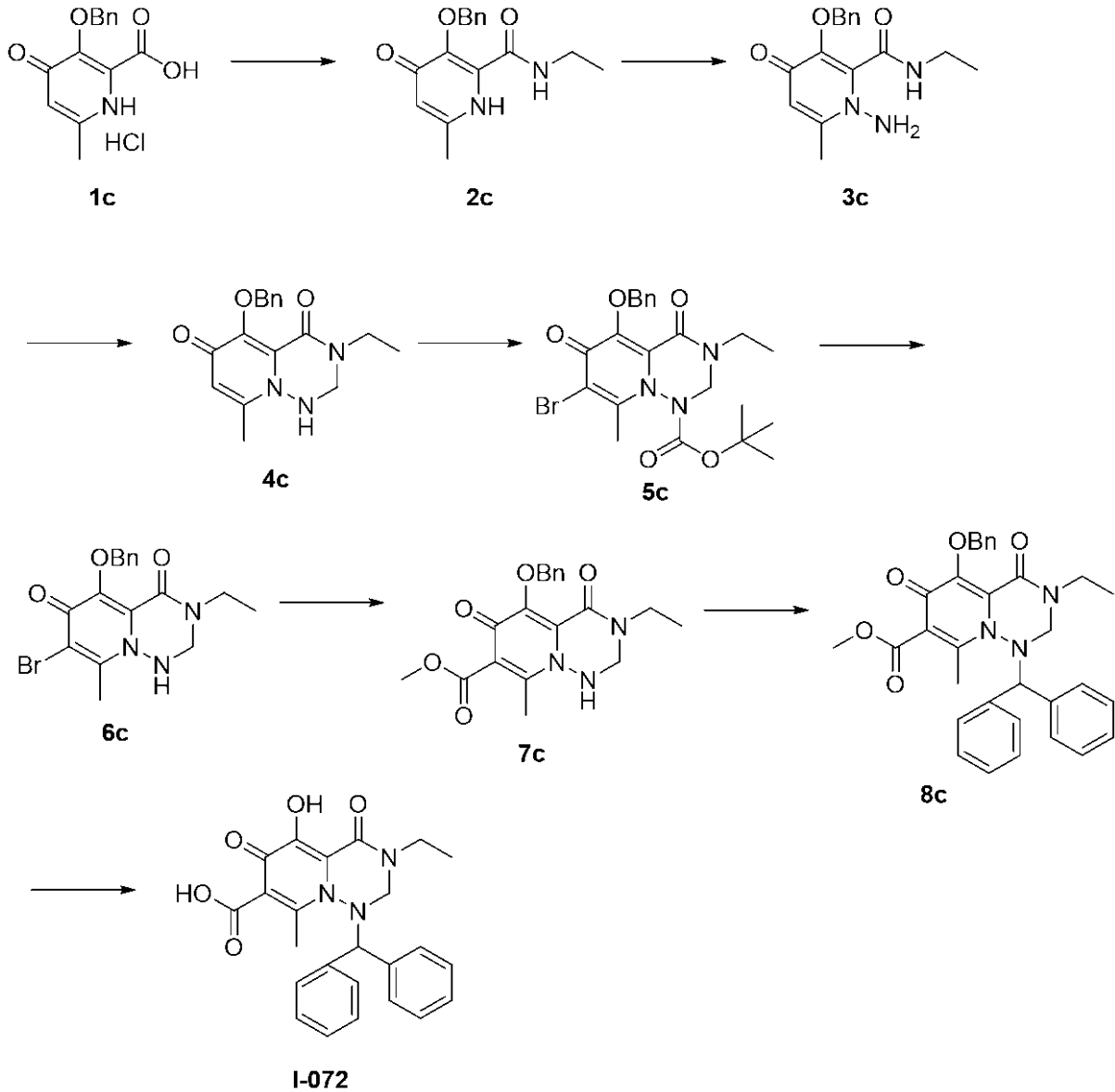
実施例 3

化合物 I - 072 の合成

40

50

## 【化 9 2】



10

20

30

## 工程 1 化合物 2 c の合成

化合物 1 c (1 g、3.38 mmol)、エチルアミン塩酸塩 (331 mg、4.03 mmol)、HOBt (503 mg、3.72 mmol) をピリジン (10 ml) に溶解し、WSCD 塩酸塩 (843 mg、4.40 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) により精製して化合物 2 c (536 mg、収率 55%) を得た。

LC / MS (ESI) :  $m/z = 287$ 、 $[M+H]^+$ 、 $RT = 1.21 \text{ min}$ 、LC / MS 測定条件 : (1)

40

## 工程 2 化合物 3 c の合成

化合物 2 c (529 mg、1.85 mmol) をジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.23 g、9.23 mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した後、O - (2, 4 - ジニトロフェニル) ヒドロキシアミン (1.10 g、5.54 mmol) を加えさらに 2 時間攪拌した。炭酸カリウム (638 mg、4.62 mmol)、O - (2, 4 - ジニトロフェニル) ヒドロキシアミン (552 mg、2.77 mmol) を加えさらに 30 分間攪拌した後、クロロホルム (20 ml) で希釈し、濾過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) およびアミノカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) により精製し

50

て化合物 3 c ( 4 1 6 m g、収率 7 5 % ) を得た。

LC / MS (ESI) : m / z = 3 0 2、[M + H]<sup>+</sup>、RT = 1 . 0 1 m i n、LC / MS 測定条件 : ( 1 )

工程 3 化合物 4 c の合成

化合物 3 c ( 4 1 6 m g、1 . 3 8 m m o l ) をジメチルホルムアミド ( 6 m l ) に溶解し、パラホルムアルデヒド ( 4 1 . 5 m g、1 . 3 8 m m o l )、酢酸 ( 0 . 3 4 m l、5 . 9 4 m m o l ) を加え 1 2 0 で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。反応液をジエチルエーテル ( 5 m l ) で希釈した後、生じた沈殿物を濾取することで化合物 4 c ( 4 1 5 m g、収率 9 6 % ) を得た。

LC / MS (ESI) : m / z = 3 1 4、[M + H]<sup>+</sup>、RT = 1 . 0 8 m i n、LC / MS 測定条件 : ( 1 )

10

工程 4 化合物 5 c の合成

化合物 4 c ( 2 7 0 m g、0 . 8 6 m m o l ) をジクロロメタン ( 5 . 4 m l ) に溶解し、Boc 2 O ( 0 . 2 6 m l、1 . 1 2 m m o l )、DMAP ( 5 . 2 6 m g、0 . 0 4 m m o l ) を加え室温で 7 時間攪拌した後、氷冷下で N - プロモスクシンイミド ( 3 6 9 m g、2 . 0 7 m m o l ) を加えた。室温で 1 6 時間攪拌した後、N - プロモスクシンイミド ( 2 9 . 0 m g、0 . 1 6 m m o l ) を加え、室温でさらに 1 . 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して化合物 5 c ( 4 9 5 m g、収率 9 1 % ) を得た。

LC / MS (ESI) : m / z = 4 9 2、[M + H]<sup>+</sup>、RT = 1 . 9 9 m i n、LC / MS 測定条件 : ( 1 )

20

工程 5 化合物 6 c の合成

化合物 5 c ( 5 0 0 m g、1 . 0 2 m m o l ) をメタノール ( 5 m l ) に溶解し、2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 7 6 m l、1 . 5 2 m m o l ) を加え 4 0 で 1 時間攪拌した。クエン酸水溶液を加え、クロロホルム - メタノールを用いて抽出し、有機相を濃縮し、粗生成物 6 c ( 3 8 4 m g、収率 9 6 % ) を得た。

工程 6 化合物 7 c の合成

粗生成物 6 c ( 1 0 0 m g、0 . 2 5 5 m m o l )、テトラキス ( トリフェニルフォスフィン ) パラジウム ( 1 4 7 m g、0 . 1 2 7 m m o l ) をジメチルスルホキシド ( 3 m l ) に溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 4 4 5 m l、2 . 5 5 m m o l )、メタノール ( 1 . 5 m l ) を加え、脱気した。一酸化炭素雰囲気下、1 0 0 で 1 9 . 5 時間攪拌した。この反応液に粗生成物 6 c ( 1 . 1 9 g、3 . 0 2 m m o l )、テトラキス ( トリフェニルフォスフィン ) パラジウム ( 2 . 6 2 g、2 . 2 7 m m o l )、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 5 . 2 8 m l、3 0 . 2 m m o l )、メタノール ( 1 7 . 8 m l )、ジメチルスルホキシド ( 3 5 . 6 m l ) を加え、脱気した。一酸化炭素雰囲気下、1 0 0 で 2 0 . 5 時間攪拌した後、クエン酸水溶液を加え、クロロホルム - メタノールを用いて抽出した。有機相を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム - メタノール ) により精製して化合物 7 c ( 6 1 4 m g、収率 5 0 % ) を得た。

30

LC / MS (ESI) : m / z = 3 7 2 . 1 5、[M + H]<sup>+</sup>、RT = 1 . 3 5 m i n、LC / MS 測定条件 : ( 2 )

40

工程 7 化合物 8 c の合成

化合物 7 c ( 2 0 . 0 m g、0 . 0 5 4 m m o l ) をジメチルホルムアミド ( 0 . 1 2 m l ) に溶解し、炭酸セシウム ( 7 0 . 2 m g、0 . 2 2 m m o l )、プロモジフェニルメタン ( 2 6 . 6 m g、0 . 1 1 m m o l ) を加え室温で 1 8 . 5 時間攪拌した。水を加え、クロロホルム - メタノールを用いて抽出し、有機相を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム - メタノール ) により精製して化合物 8 c ( 1 8 . 2 m g、収率 6 3 % ) を得た。

RT = 2 . 3 1 m i n、LC / MS 測定条件 : ( 2 )

工程 8 化合物 I - 0 7 2 の合成

50

化合物 8c (18.2 mg、0.034 mmol) をテトラヒドロフラン (0.3 ml) に溶解し、メタノール (0.1 ml)、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 ml、0.20 mmol) を加え 50 °C で 7 時間攪拌した。クエン酸水溶液を加え、クロロホルム-メタノールを用いて抽出し、有機相を脱水し、濃縮した。得られた残渣および塩化リチウム (28.7 mg、0.68 mmol) をジメチルホルムアミド (0.3 ml) に溶解し、100 °C で 30 分間攪拌した。クエン酸水溶液を加え、クロロホルム-メタノールを用いて抽出し、有機相を脱水し、濃縮した。トルエンを加え、溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加えた。析出した固体を濾取し、化合物 I-072 (5.2 mg、収率 35%) を得た。

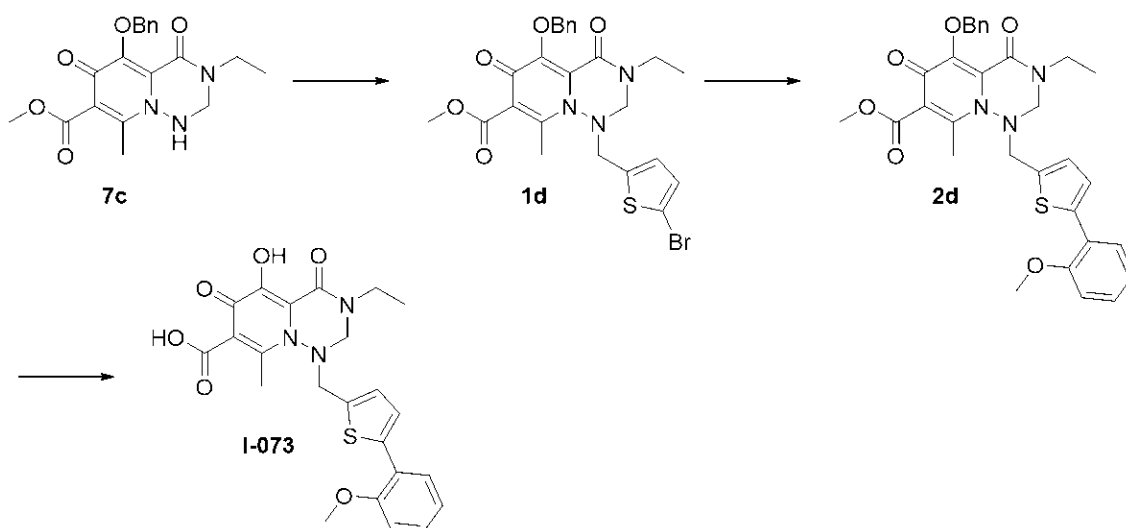
LC/MS (ESI): m/z = 434.25, [M+H]<sup>+</sup>, RT = 1.91 min、LC/MS 測定条件: (2)

【0193】

実施例 4

化合物 I-073 の合成

【化93】



工程 1 化合物 1d の合成

化合物 7c (69.0 mg、0.186 mmol) をジメチルスルホキシド (0.8 ml) に溶解し、2-プロモ-5-(プロモメチル)チオフェン (95.0 mg、0.371 mmol)、炭酸セシウム (242 mg、0.742 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。クロロホルムを加え遠心濾過した後、有機相を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル-水) により精製して化合物 1d (48.4 mg、収率 48%) を得た。

LC/MS (ESI): m/z = 546, [M+H]<sup>+</sup>, RT = 2.18 min、LC/MS 測定条件: (2)

工程 2 化合物 2d の合成

化合物 1d (25.0 mg、0.046 mmol)、(2-メトキシフェニル) ボロン酸 (13.9 mg、0.092 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (3.74 mg、0.05 mmol) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (0.114 ml、0.229 mmol) を加え、封管条件下、マイクロウェーブ反応装置にて、120 °C で 30 分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムを用いて抽出し、有機相を脱水した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して化合物 2d (18.9 mg、収率 72%) を得た。

工程 3 化合物 I-073 の合成

10

20

30

40

50

化合物 2 d ( 18 . 9 mg、0 . 033 mmol ) をテトラヒドロフラン ( 0 . 3 ml ) に溶解し、メタノール ( 0 . 1 ml )、2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 099 ml、0 . 198 mmol ) を加え 50 で 4 時間攪拌した。クエン酸水溶液を加え、クロロホルム - メタノールを用いて抽出し、有機相を脱水し、濃縮した。得られた残渣および塩化リチウム ( 27 . 9 mg、0 . 659 mmol ) をジメチルホルムアミド ( 0 . 3 ml ) に溶解し、100 で 1 時間攪拌した。クエン酸水溶液を加え、クロロホルム - メタノールを用いて抽出し、有機相を脱水し、濃縮した。トルエンを加え、溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加えた。析出した固体を濾取し、化合物 I - 073 ( 9 . 4 mg、収率 61% ) を得た。

LC / MS (ESI) : m / z = 470 . 10、[M + H]<sup>+</sup>、RT = 2 . 18 min、LC / MS 測定条件 : ( 2 )

10

【 0194 】

表中、「Comp. No.」は化合物番号、「Structure」は化学構造式、「Ms cond.」は上記 LC / MS (液体クロマトグラフィー / 質量分析) の測定条件、「RT (min)」はリテンションタイム (分) を表す。

III - 010 は、単一の光学活性体であるが、絶対配置は決定されていない。III - 013 および III - 014 は、それぞれ単一の光学活性体であり、一方が R 体、もう一方が S 体である。

III - 020 および III - 021 は、それぞれ単一の光学活性体であり、一方が R 体、もう一方が S 体である。

20

III - 028 および III - 029 は、それぞれ単一の光学活性体であり、一方が R 体、もう一方が S 体である。

【 0195 】

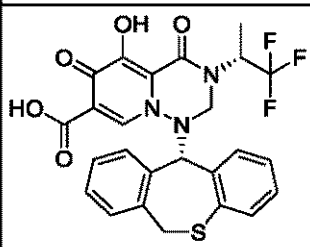
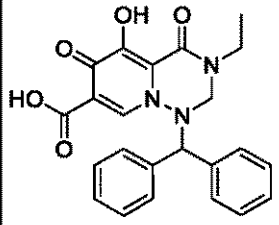
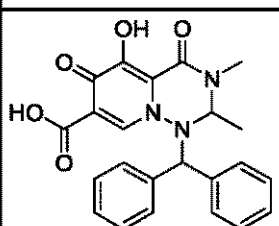
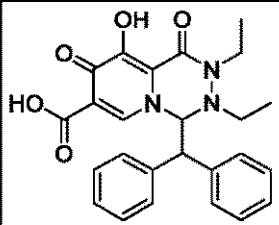
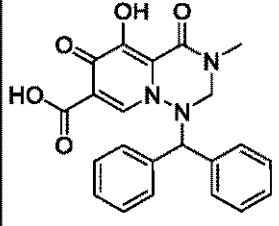
30

40

50



【表 1】

Comp. No.	Structure	Ms cond.	RT(min)	MS
I-004		(2)	2.19	532 [M+H] <sup>+</sup>
I-005		(1)	1.92	420 [M+H] <sup>+</sup>
I-006		(1)	1.88	420 [M+H] <sup>+</sup>
I-007		(1)	2.14	448 [M+H] <sup>+</sup>
I-008		(1)	1.76	406 [M+H] <sup>+</sup>

【 0 1 9 6 】

10

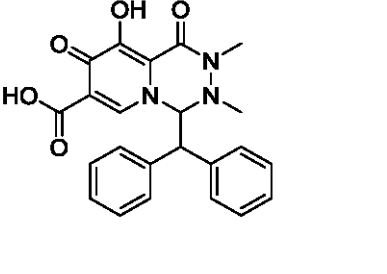
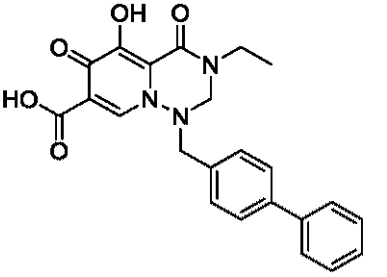
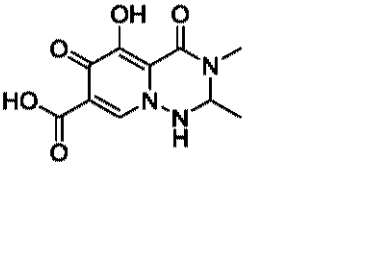
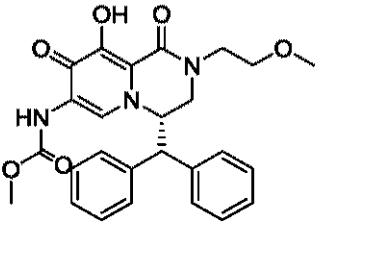
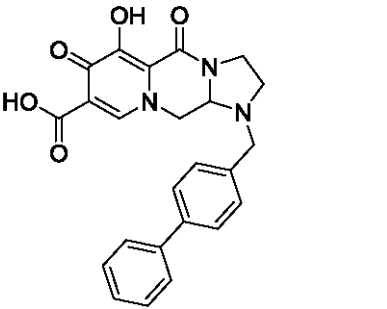
20

30

40

50

【表 2】

I-009		(1)	1.9	420	[M+H] <sup>+</sup>
I-010		(1)	2.01	420	[M+H] <sup>+</sup>
I-011		(1)	0.69	254	[M+H] <sup>+</sup>
I-012		(2)	1.84	478	[M+H] <sup>+</sup>
I-013		(3)	2.05	432	[M+H] <sup>+</sup>

10

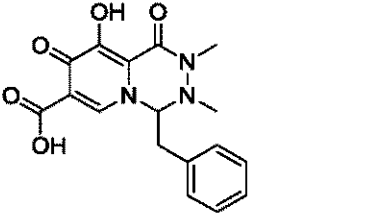
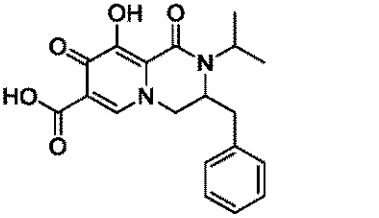
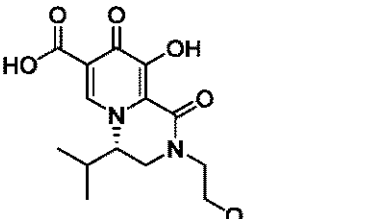
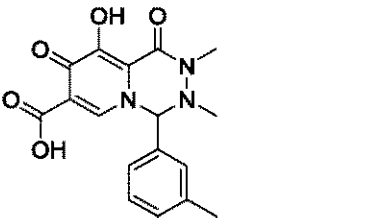
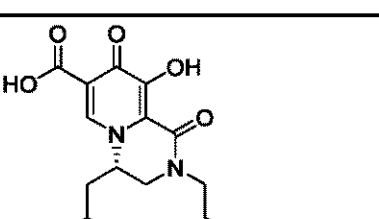
20

30

40

50

【表 3】

I-014		(2)	1.51	344	[M+H] <sup>+</sup>
I-015		(1)	1.54	357	[M+H] <sup>+</sup>
I-016		(3)	1.23	325	[M+H] <sup>+</sup>
I-017		(2)	1.79	380	[M+H] <sup>+</sup>
I-018		(3)	1.45	339	[M+H] <sup>+</sup>

10

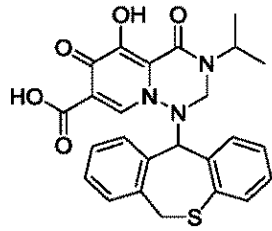
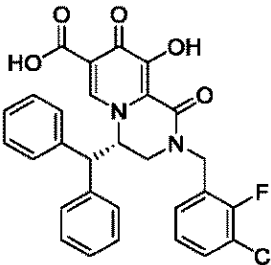
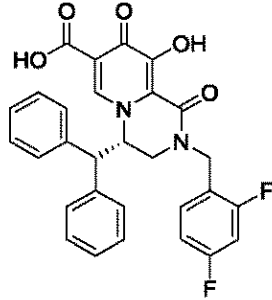
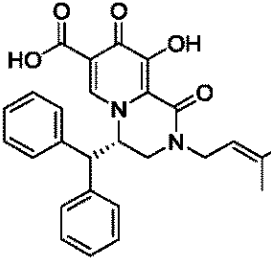
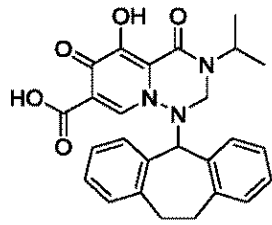
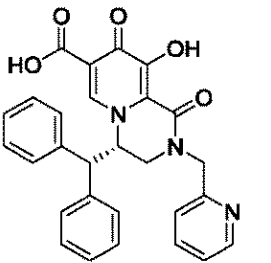
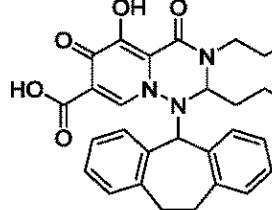
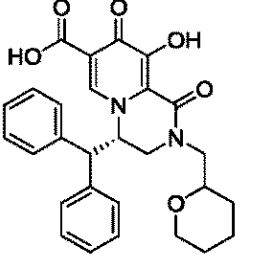
20

30

40

50

【表 4】

Comp. No.	Structure	Comp. No.	Structure
I-019		I-023	
I-020		I-024	
I-021		I-025	
I-022		I-026	

10

20

30

40

50

【表 5】

I-027		I-031	
I-028		I-032	
I-029		I-033	
I-030		I-034	

10

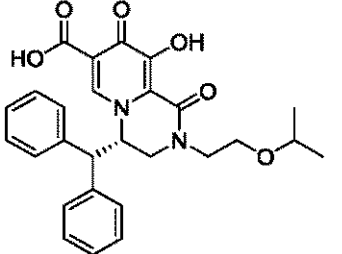
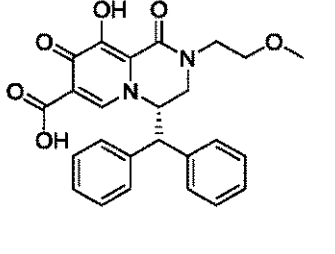
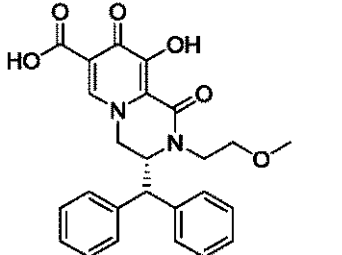
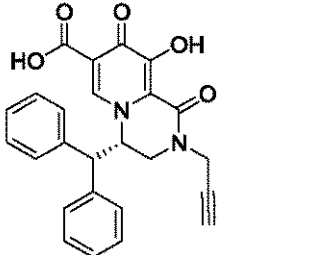
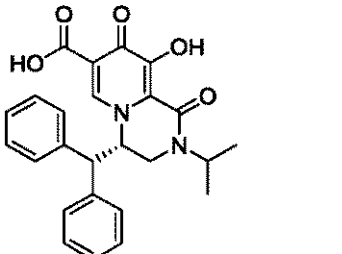
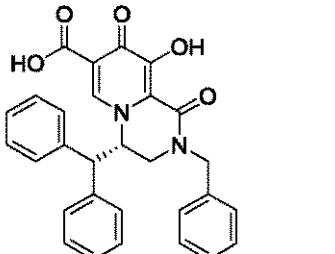
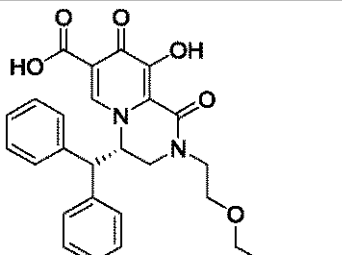
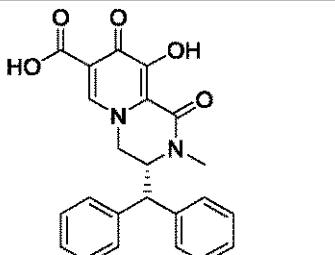
20

30

40

50

【表 6】

I-035		I-039	
I-036		I-040	
I-037		I-041	
I-038		I-042	

10

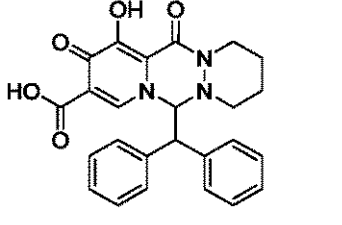
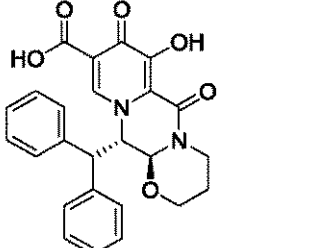
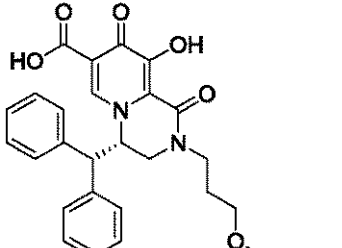
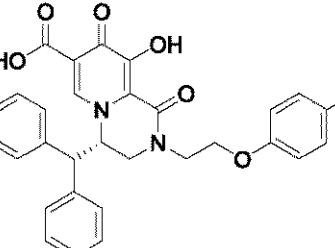
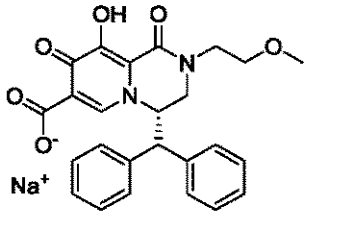
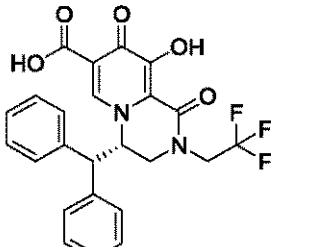
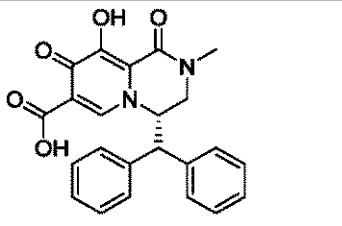
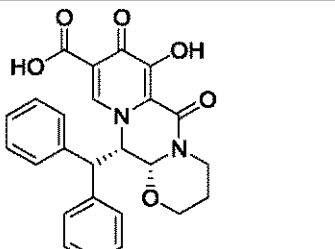
20

30

40

50

【表 7】

I-043		I-047	
I-044		I-048	
I-045		I-049	
I-046		I-050	

10

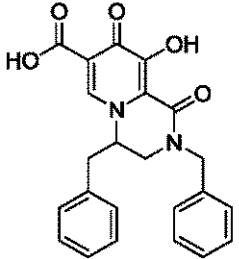
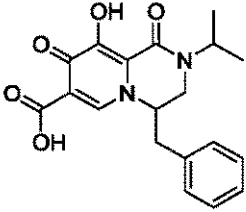
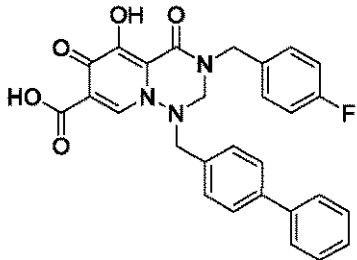
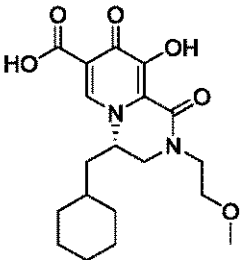
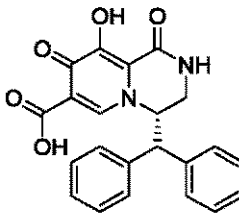
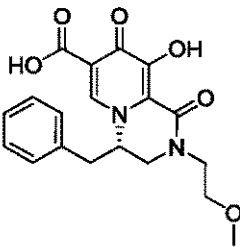
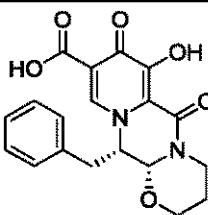
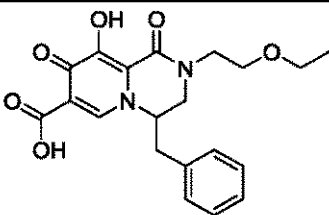
20

30

40

50

【表 8】

I-051		I-055	
I-052		I-056	
I-053		I-057	
I-054		I-058	

10

20

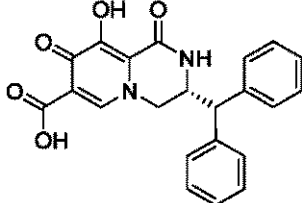
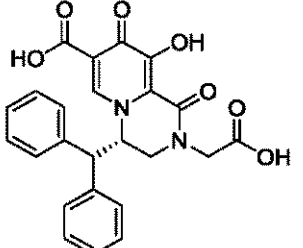
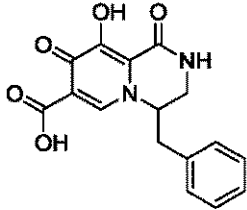
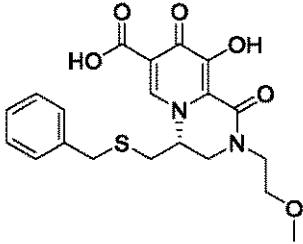
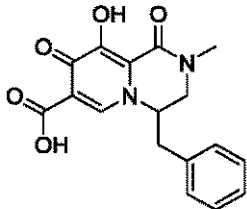
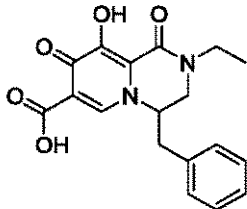
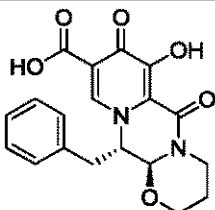
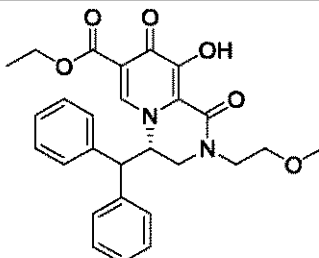
30

40

50



【表 9】

I-059		I-063	
I-060		I-064	
I-061		I-065	
I-062		I-066	

10

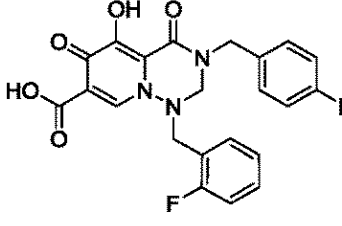
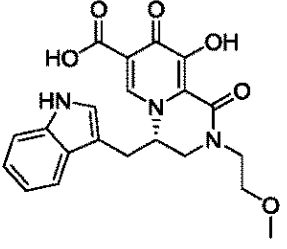
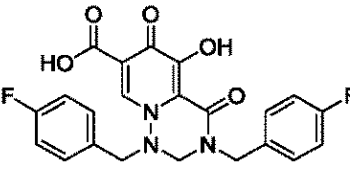
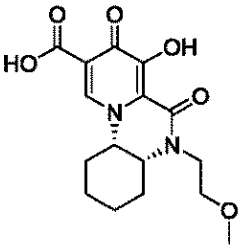
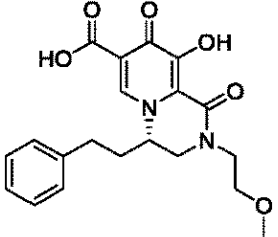
20

30

40

50

【表 10】

I-067		I-070	
I-068		I-071	
I-069			

10

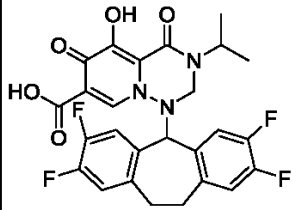
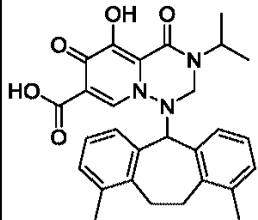
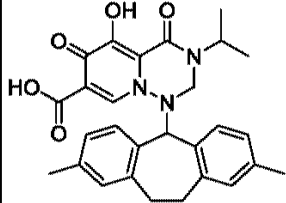
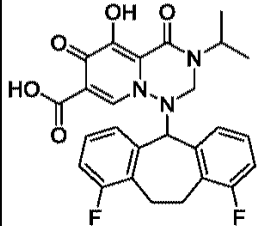
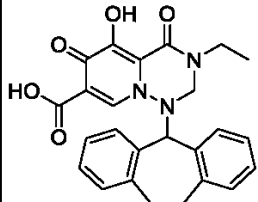
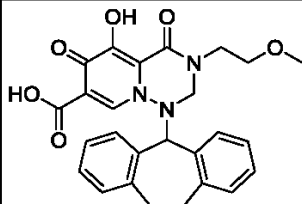
20

30

40

50

【表 1 1】

Comp. No.	Structure	Ms cond.	RT(min)	MS	
I-074		(1)	2.44	532	[M+H] <sup>+</sup>
I-075		(1)	2.56	488	[M+H] <sup>+</sup>
I-076		(1)	2.63	488	[M+H] <sup>+</sup>
I-077		(1)	2.4	496	[M+H] <sup>+</sup>
I-078		(1)	2.22	446	[M+H] <sup>+</sup>
I-079		(1)	2.2	476	[M+H] <sup>+</sup>

10

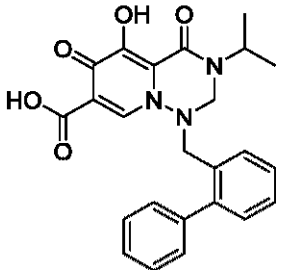
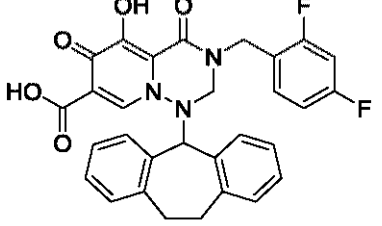
20

30

40

50

【表 1 2】

I-080		(1)	2.15	434	[M+H] <sup>+</sup>
I-081		(1)	2.55	544	[M+H] <sup>+</sup>

【 0 1 9 7 】

10

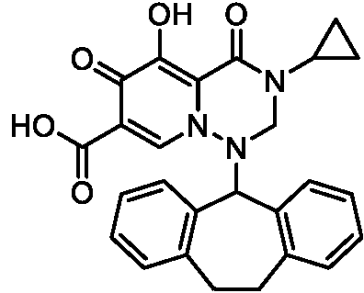
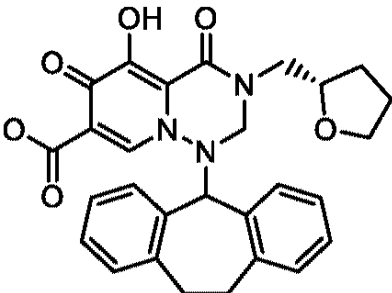
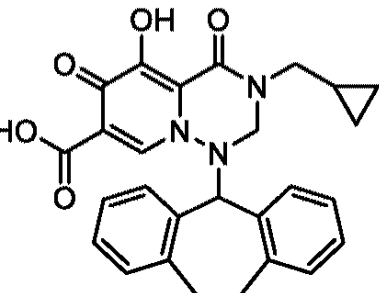
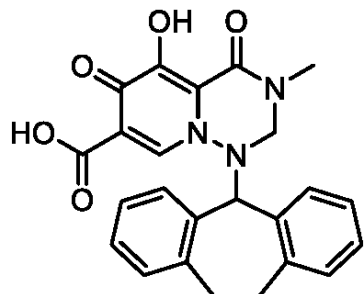
20

30

40

50

【表 1 3】

II-001		(1)	2.201	458	[M+H] <sup>+</sup>
II-002		(1)	2.297	502	[M+H] <sup>+</sup>
II-003		(1)	2.36	472	[M+H] <sup>+</sup>
II-004		(1)	2.054	432	[M+H] <sup>+</sup>

【 0 1 9 8 】

10

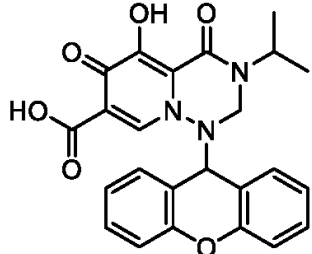
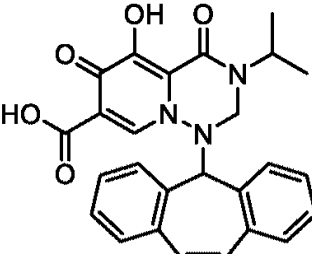
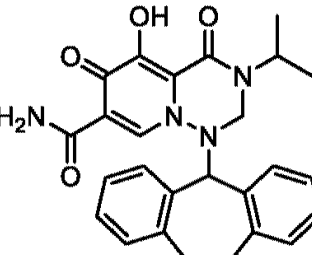
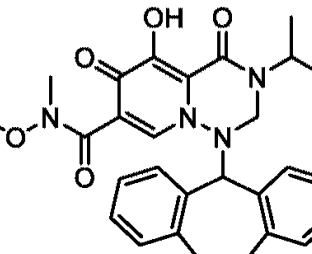
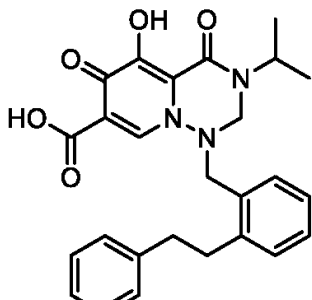
20

30

40

50

【表 1 4】

III-001		(1)	2.19	448	[M+H] <sup>+</sup>
III-002		(1)	2.27	458	[M+H] <sup>+</sup>
III-003		(1)	2.03	459	[M+H] <sup>+</sup>
III-004		(1)	2.05	503	[M+H] <sup>+</sup>
III-005		(1)	2.43	462	[M+H] <sup>+</sup>

【 0 1 9 9 】

10

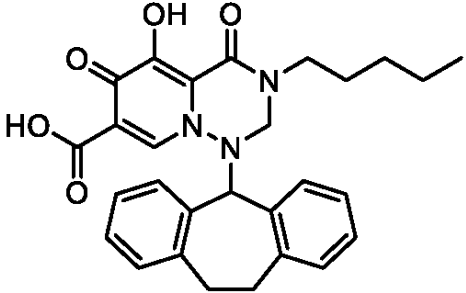
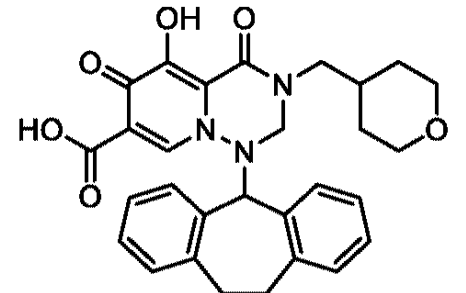
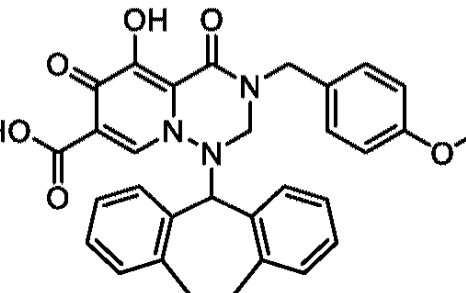
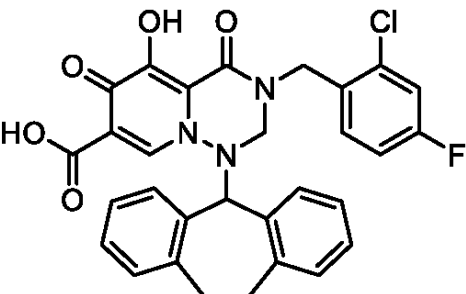
20

30

40

50

【表 1 5】

III-006		(1)	2.67	488	[M+H] <sup>+</sup>
III-007		(1)	2.18	516	[M+H] <sup>+</sup>
III-008		(1)	2.53	538	[M+H] <sup>+</sup>
III-009		(1)	2.71	560	[M+H] <sup>+</sup>

【 0 2 0 0 】

10

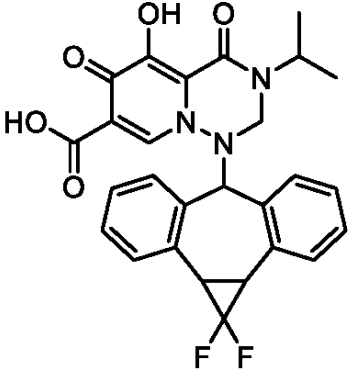
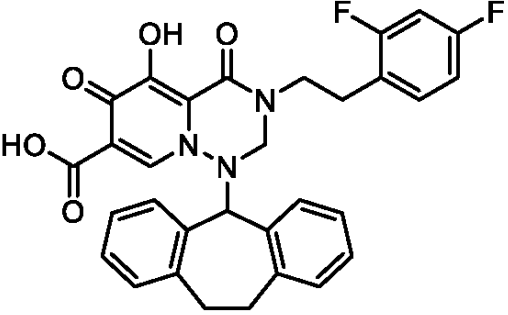
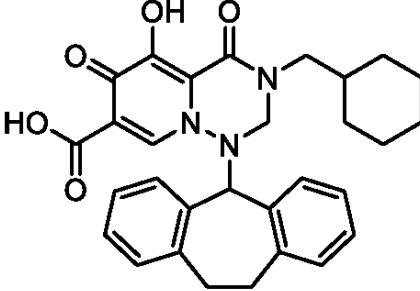
20

30

40

50

【表 1 6】

III-010		(1)	2.31	508	[M+H] <sup>+</sup>
III-011		(1)	2.65	558	[M+H] <sup>+</sup>
III-012		(1)	2.85	514	[M+H] <sup>+</sup>

【 0 2 0 1 】

10

20

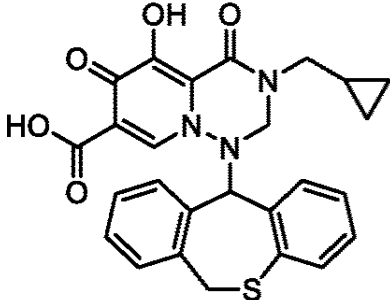
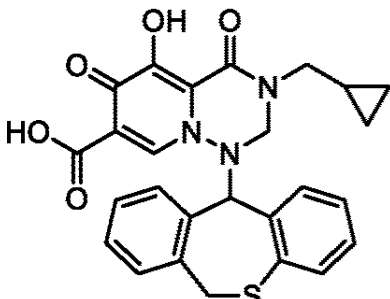
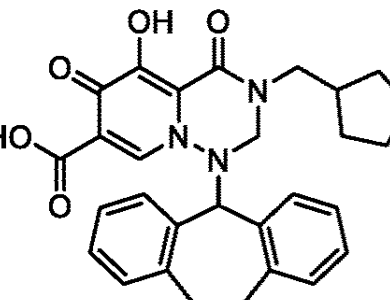
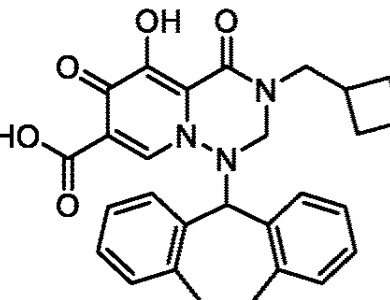
30

40

50



【表 1 7】

III-013		(1)	2.25	490	[M+H] <sup>+</sup>
III-014		(1)	2.25	490	[M+H] <sup>+</sup>
III-015		(1)	2.66	500	[M+H] <sup>+</sup>
III-016		(1)	2.44	486	[M+H] <sup>+</sup>

【 0 2 0 2 】

10

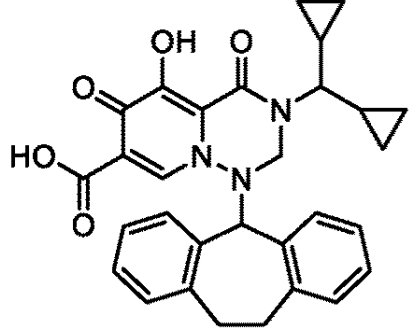
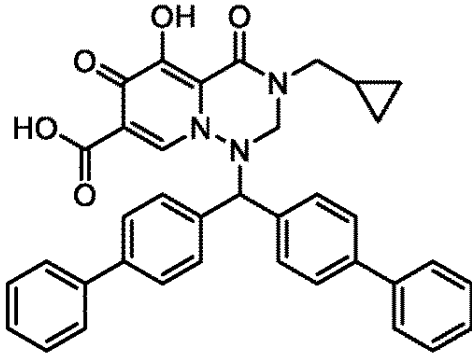
20

30

40

50

【表 18】

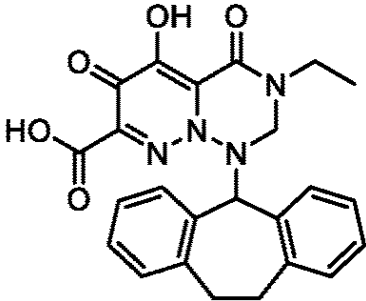
III-017		(1)	2.61	512	[M+H] <sup>+</sup>
III-018		(1)	2.96	598	[M+H] <sup>+</sup>

10

20

【0203】

【表 19】

Comp. No.	Structure
III-019	

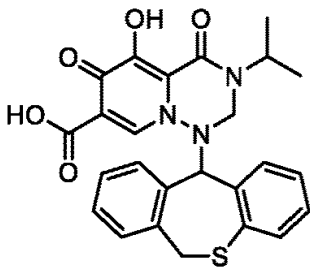
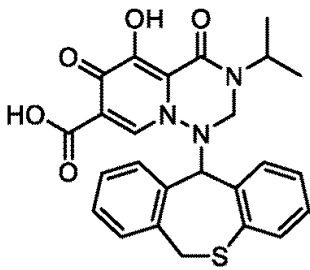
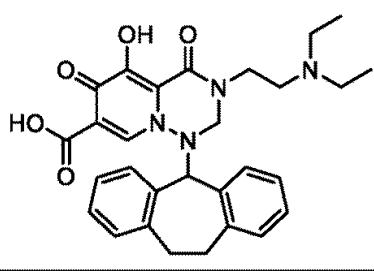
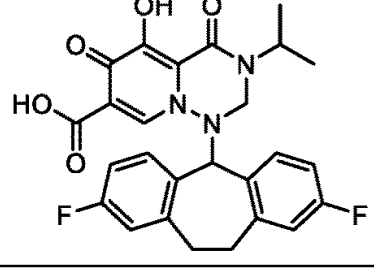
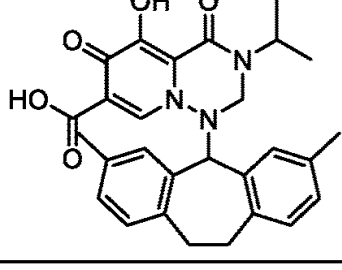
30

【0204】

40

50

【表 2 0】

Comp. No.	Structure	Ms cond.	RT (min)	MS	
III-020		(1)	2.2	478	[M+H] <sup>+</sup>
III-021		(1)	2.2	478	[M+H] <sup>+</sup>
III-022		(1)	1.66	517	[M+H] <sup>+</sup>
III-023		(1)	2.37	496	[M+H] <sup>+</sup>
III-024		(1)	2.61	488	[M+H] <sup>+</sup>

【 0 2 0 5 】

10

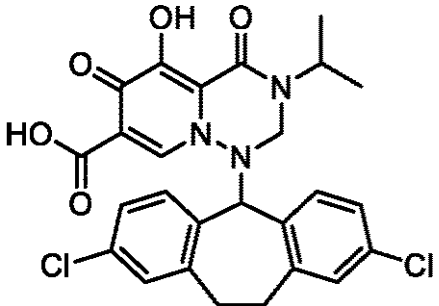
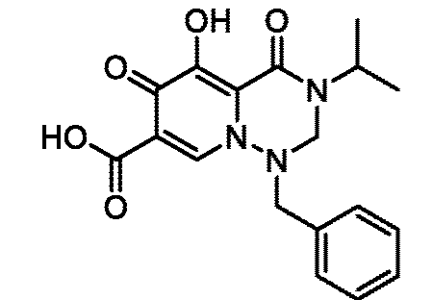
20

30

40

50

【表 2 1】

III-025		(1)	2.68	528	[M+H] <sup>+</sup>
III-026		(1)	1.79	358	[M+H] <sup>+</sup>

10

20

【 0 2 0 6 】

30

40

50

【表 2 2】

III-027		(1)	2.21	446	[M+H] <sup>+</sup>
III-028		(1)	2.48	530	[M+H] <sup>+</sup>
III-029		(1)	2.37	530	[M+H] <sup>+</sup>
III-030		(1)	2.92	598	[M+H] <sup>+</sup>
III-031		(1)	2.6	500	[M+H] <sup>+</sup>

10

20

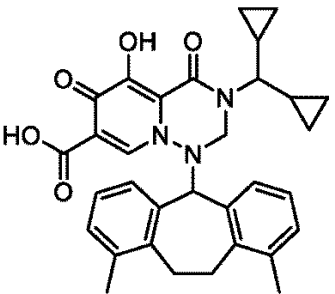
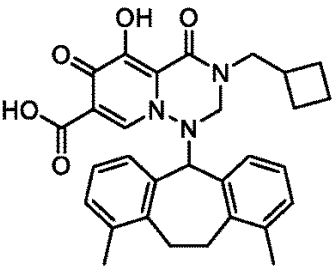
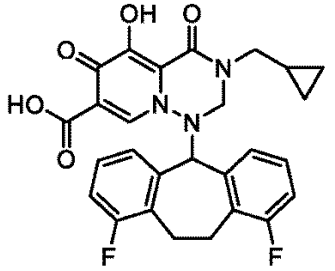
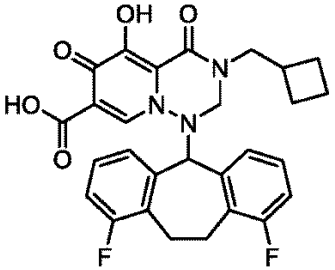
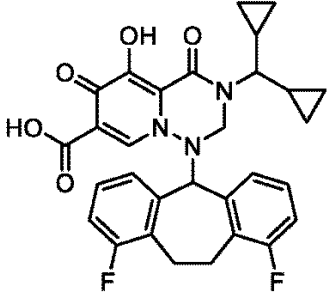
30

40

【 0 2 0 7 】

50

【表 2 3】

III-032		(1)	2.84	540	[M+H] <sup>+</sup>
III-033		(1)	2.76	514	[M+H] <sup>+</sup>
III-034		(1)	2.43	508	[M+H] <sup>+</sup>
III-035		(1)	2.59	522	[M+H] <sup>+</sup>
III-036		(1)	2.56	548	[M+H] <sup>+</sup>

## 【 0 2 0 8 】

本発明に係る化合物は、アレナウイルスにより誘発される症状及び/又は疾患に有用である。症状としては、発熱、頭痛、倦怠感、関節痛、咽頭痛、嘔吐、下痢、吐血、下血、粘膜出血などインフルエンザ様症状のほか、脳炎症状も併発する場合もある。さらに、重症化すると出血（吐血、下血）によりしばしば死に至る場合もある。回復後には、知覚神経麻痺・歩行失調や後遺症として聴覚障害もみられる。これらのウイルスにおいては、感染者や患者の血液や体液、排泄物によりヒトからヒトへ感染が伝播する。したがって、院内感染や家族内感染を生じ、世界的な流行も繋がる大きな事態が発生する可能性がある。早期に治療することで体内ウイルス量を減らし、伝播を防げることから、これらの世界的

10

20

30

40

50

流行を防ぐことが可能となる。本発明に係る化合物は、これらの治療及び/又は予防、症状改善に有効である。

アレナウイルスにより誘発される疾患としては、アレナウイルス感染症が挙げられ、例えば、ラッサ熱、アルゼンチン出血熱、ボリビア出血熱、ブラジル出血熱、およびベネズエラ出血熱が挙げられる。例えば、ラッサ熱およびアルゼンチン出血熱、例えばラッサ熱が挙げられる。

本発明に係る化合物は、アレナウイルス（例えばフニンウイルス、LCMVウイルス、ラッサウイルス等）に対して増殖抑制効果が高く、有用な医薬品となり得る。さらに、本発明に係る化合物は、例えば、代謝安定性が高い、溶解度が高い、良好なバイオアベイラビリティを示す、良好なクリアランスを示す、組織移行性が高い、半減期が長い、非タンパク結合率が高い、副作用が少ない、hERGチャネル阻害が低い、CYP阻害が低い、CPE（Cytotoxic Effect, 細胞変性効果）抑制効果が認められる、及び/又は光毒性試験、Ames試験及び遺伝毒性試験で陰性を示す等の利点も有することから、優れた医薬品となりうる。

#### 【0209】

本発明に係る化合物は、経口的または非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；またはシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの財形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明に係る化合物は、水性または油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。本発明の医薬組成物は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。

本発明に係る化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05～500mgを投与する。

#### 【0210】

試験例1：CPE抑制効果確認試験（フニンウイルス）

<材料>

- ・5% FBS E-MEM（MEM(Minimum Essential Medium)（ニッスイ）にカナマイシン、ストレプトマイシン、ペニシリン及びFBSを添加して調整）

- ・293T細胞

2% FBS E-MEMにて適当細胞数（ $2 \times 10^5$  /mL）に調整した。

- ・吸光度計（バイオラッド）

- ・MTT液

3-(4,5-dimethyl-2-thiazol)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide（メルク）を5μg/mLになるようにPBSで溶解後、0.45μmフィルターでろ過した。

- ・細胞溶解液（ウイルス不活化液）

500mLイソプロパノールに50mLのTriton X, 4mLの塩酸（12N）を入れて調整した。

#### 【0211】

<操作手順>

- ・被験試料の希釈、分注

培養液として、被験試料の希釈には2% FBS E-MEMを使用し、ウイルス・細胞の希釈には5% FBS E-MEMを用いた。

予め被験試料を培養液で適度な濃度に希釈し、96 wellプレートに2倍段階希釈系列を作製した(50μL/well)。

- ・細胞の希釈、分注

適当細胞数に調整した細胞を、被験試料が入った96 wellプレートに100  $\mu$ L/wellずつ分注した。

・フニンウイルスの希釈、分注

予め、フニンウイルスを培養液で適当な濃度に希釈し、被験試料が入った96 wellプレートに50  $\mu$ L/wellずつ分注した。

プレートミキサーで混和し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで4日間培養した。

・MTT液，細胞溶解液の分注

4日間培養した96 wellプレートを肉眼、顕微鏡下で観察し、細胞の形態・結晶の有無等を確認した。MTT液を各wellに30  $\mu$ Lずつ分注し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで1～2時間培養した。プレートから細胞を吸わないように上清を150  $\mu$ Lずつ除いた。細胞溶解液（ウイルス不活化液）を各wellに150  $\mu$ Lずつ分注した。乾燥しないようにプレートをラップで包み、室温で1晩放置した。プレートミキサーにて混和した。

・吸光度の測定

混和した96wellプレートを、吸光度計で570 nm/630 nmの2波長で吸光度（OD）を測定した。

【0212】

<各測定項目値の算出>

次の様な計算式に基づきMicrosoft Excelまたは同等の計算処理能力を有するプログラムを使用し算出した。

・50% フニンウイルス感染細胞死阻害濃度（EC50）算出

$$EC50 = 10^Z$$

$$Z = (50\% \text{ OD} - \text{Low OD}) / (\text{High OD} - \text{Low OD}) \times \{\log(\text{High conc.}) - \log(\text{Low conc.})\} + \log(\text{Low conc.})$$

OD;吸光度、conc.;薬剤濃度

$$50\% \text{ OD} = \{\text{OD}(\text{cell control}) - \text{OD}(\text{virus control})\} \times 0.5 + \text{OD}(\text{virus control})$$

OD (cell control): the average of ODs of cell control wells

OD (virus control): the average of ODs of virus control wells

EC50は、吸光度（OD）と薬剤濃度（conc.）曲線上の50% OD値を挟む2点A-High (High OD, High conc.) とB-Low (Low OD, Low conc.)から計算した。

被検物質のフニンウイルスに対するEC50値を以下に示す。

【表24】

Comp. No.	EC50 (nM)	Comp. No.	EC50 (nM)	Comp. No.	EC50 (nM)	Comp. No.	EC50 (nM)
I-001	111	I-023	11	I-038	148	I-053	987
I-002	1501	I-024	12	I-039	240	I-054	1624
I-004	15	I-025	13	I-040	173	I-055	1873
I-005	28	I-026	17	I-041	180	I-056	2028
I-006	36	I-027	19	I-042	255	I-057	2185
I-007	138	I-028	40	I-043	281	I-072	14
I-008	239	I-029	42	I-044	354	I-073	65
I-009	405	I-030	44	I-045	374	I-074	50
I-010	579	I-031	45	I-046	382	I-075	1.7
I-011	1670	I-032	64	I-047	414	I-076	34
I-012	3003	I-033	68	I-048	518	I-077	1.8
I-019	6.9	I-034	68	I-049	620	I-078	3.3
I-020	7.1	I-035	71	I-050	640	I-079	5.0
I-021	8.2	I-036	74	I-051	739		
I-022	10	I-037	82	I-052	751		

10

20

30

40

50



【表 2 5】

Comp. No.	EC50 (nM)	Comp. No.	EC50 (nM)	Comp. No.	EC50 (nM)
I-080	437	III-009	19	III-023	17
I-081	6.1	III-010	10	III-024	>200
II-001	4.5	III-011	97	III-025	31
II-002	12	III-012	21	III-026	ND
II-003	6.7	III-013	3.7	III-027	13
II-004	9.2	III-014	276	III-028	2.4
III-001	110	III-015	25	III-029	182
III-002	4.4	III-016	12	III-030	18
III-003	302	III-017	4.9	III-031	4.5
III-004	21	III-018	173	III-032	17
III-005	243	III-019	72	III-033	6.4
III-006	9.4	III-020	>200	III-034	4.5
III-007	16	III-021	6.2	III-035	9.6
III-008	14	III-022	ND	III-036	5.1

ND; Not Done

以上のとおり、本発明に係る化合物は、フニンウイルスに対して良好な増殖阻害活性を有する。

【 0 2 1 3 】

試験例 2 : CPE抑制効果確認試験 (LCMV: リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス)

< 材料 >

・ 2% FBS E-MEM (MEM (Minimum Essential Medium) (ニッスイ) にカナマイシン, ストレプトマイシン, ペニシリン及びFBSを添加して調整)

・ KB細胞

2% FBS E-MEMにて適当細胞数 ( $2 \times 10^5$  /mL) に調整した。

・ 吸光度計 (バイオラッド)

・ MTT液

3-(4,5-dimethyl-2-thiazol)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (メルク) を 5  $\mu$ g/mLになるようにPBSで溶解後, 0.45  $\mu$ mフィルターでろ過した。

・ 細胞溶解液 (ウイルス不活化液)

500mLイソプロパノールに50mLのTriton X, 4mLの塩酸 (12N) を入れて調整した。

【 0 2 1 4 】

< 操作手順 >

・ 被験試料の希釈、分注

培養液として、被験試料の希釈、ウイルス・細胞の希釈には2% FBS E-MEMを用いた。

予め被験試料を培養液で適度な濃度に希釈し、96 wellプレートに2倍段階希釈系列を作製した(50  $\mu$ L/well)。

・ 細胞の希釈、分注

適当細胞数に調整した細胞を、被験試料が入った96 wellプレートに100  $\mu$ L/wellずつ分注した。

・ LCMVの希釈、分注

予め、LCMVを培養液で適度な濃度に希釈し、被験試料が入った96 wellプレートに50  $\mu$ L/wellずつ分注した。

プレートミキサーで混和し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで4日間培養した。

・ MTT液, 細胞溶解液の分注

4日間培養した96 wellプレートを肉眼、顕微鏡下で観察し、細胞の形態・結晶の有無等を確認した。MTT液を各wellに30  $\mu$ Lずつ分注し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで1~2時間培養した。プレートから細胞を吸わないように上清を150  $\mu$ Lずつ除いた。細胞溶解液 (ウイ

10

20

30

40

50

ルス不活化液)を各wellに150 μLずつ分注した。乾燥しないようにプレートをラップで包み、室温で1晩放置した。プレートミキサーにて混和した。

・吸光度の測定

混和した96wellプレートを、吸光度計で570 nm/630 nmの2波長で吸光度を測定した。

【0215】

<各測定項目値の算出>

次の様な計算式に基づきMicrosoft Excelまたは同等の計算処理能力を有するプログラムを使用し算出した。

・50% LCMV感染細胞死阻害濃度 (EC50)算出

$EC50 = 10^Z$

$Z = (50\% OD - Low OD) / (High OD - Low OD) \times \{ \log (High conc.) - \log (Low conc.) \} + \log (Low conc.)$

OD;吸光度、conc.;薬剤濃度

$50\% OD = \{ OD (cell control) - OD (virus control) \} \times 0.5 + OD (virus control)$

OD (cell control): the average of ODs of cell control wells

OD (virus control): the average of ODs of virus control wells

EC50は、吸光度と薬剤濃度曲線上の50% OD値を挟む2点A-High (High OD, High conc.) とB-Low (Low OD, Low conc.)から計算した。

被検物質のLCMVに対するEC50値を以下に示す。

【表26】

Comp. No.	EC50 (nM)	Comp. No.	EC50 (nM)	Comp. No.	EC50 (nM)	Comp. No.	EC50 (nM)
I-001	115	I-024	14	I-038	28	I-054	1956
I-002	926	I-025	5.0	I-039	17	I-057	225
I-005	53	I-026	6.9	I-040	44	I-059	772
I-006	136	I-027	9.4	I-041	6.2	I-062	2414
I-007	65	I-028	13	I-042	58	I-063	280
I-008	205	I-029	< 31	I-043	119	I-066	250
I-009	143	I-030	31	I-044	40	I-074	48
I-010	328	I-031	20	I-045	24	I-075	3.1
I-011	1932	I-032	18	I-046	69	I-076	13
I-019	2.2	I-033	15	I-047	372	I-077	3.3
I-020	5.9	I-034	32	I-048	56	I-078	6.2
I-021	2.0	I-035	< 6	I-049	160	I-079	5.3
I-022	1.6	I-036	69	I-051	722	I-004	12
I-023	2.2	I-037	24	I-053	275		

10

20

30

40

50

【表 27】

Comp. No.	EC50 (nM)	Comp. No.	EC50 (nM)	Comp. No.	EC50 (nM)
I-080	499	III-009	37	III-023	14
I-081	24	III-010	9.9	III-024	83
II-001	8.1	III-011	55	III-025	17
II-002	7.1	III-012	38	III-026	>1000
II-003	8	III-013	3.3	III-027	19
II-004	24	III-014	130	III-028	2.1
III-001	19	III-015	17	III-029	63
III-002	11	III-016	7.3	III-030	78
III-003	676	III-017	4.4	III-031	4.1
III-004	27	III-018	399	III-032	28
III-005	90	III-019	39	III-033	8.8
III-006	25	III-020	121	III-034	3.5
III-007	14	III-021	4.9	III-035	7.2
III-008	19	III-022	>1000	III-036	6.3

以上のとおり、本発明に係る化合物は、LCMV（リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス）に対して良好な増殖阻害活性を有する。

すなわち、本発明は、フニンウイルスの属する新世界アレナウイルスおよびLCMVの属する旧世界アレナウイルスに対して、強い薬効を示す。このことは、本発明が広くアレナウイルス全般に抗ウイルス活性を持つことを示している。さらに、フニンウイルスを代表とする南米出血熱ウイルス群にも効果が期待される。また、非特許文献2～4に記載されている通り、LCMVはラッサウイルスの代替ウイルスとして動物モデルにも使われていることから、本発明は、ラッサウイルスに対しても、LCMVと同様の薬効を示すことが示唆される。

## 【0216】

## 試験例3：ラッサウイルス増殖抑制効果確認試験

（試験方法）Vero E6 細胞を10% FBS DMEM培地で分散し、12well プレートに（ $10^5$ /well）巻いて、CO<sub>2</sub>インキュベーター（37℃）で24時間培養した。Lassa virus（Josiah strain,  $10^4$  PFU/ml）を100 μl 添加し（MOI=0.001）、37℃で1時間反応させた。反応後、2%FBS DMEM培地で3回洗浄した。2%FBS DMEM培地で希釈した本発明化合物または対照化合物を添加し、最終濃度で0.1 μM～100 μMの濃度とした。（本発明化合物は、0.1 μMおよび1 μM、対照化合物であるリバビリンは、1 μM、10 μMおよび100 μM用いた。）

CO<sub>2</sub>インキュベーター（37℃）で培養し、感染24時間後（24h.p.i.）、および48時間後（48 h.p.i.）の各wellの培養上清を回収し、Vero E6 細胞を用いたブランク法でウイルス感染価を測定した。本発明化合物の薬効（培養上清のウイルス感染価）を、化合物無添加および対照化合物（リバビリン）添加wellと比較した。

## （ブランク法）

VeroE6 細胞を10% FBS DMEM培地で分散し、12well プレートに（ $10^5$ /well）巻いて、CO<sub>2</sub>インキュベーター（37℃）で24時間培養した。測定サンプル（培養上清）を $10^{-1}$ ～ $10^{-6}$ まで階段希釈し、各wellに感染させた。1時間反応後、2%FBS DMEM培地で1回洗浄し、0.6%Tragacanth 2%FBS MEM培地を1ml添加した。7日後に、培地除去し、10% Formalinで固定後、crystal violetで染色し、ブランク（ウイルスによって、細胞が死に染まらない部分がフォーカスを形成する）数を計測し、最終のウイルス感染価を計算した。

## （結果）

結果を以下に示す。表中、「24h.p.i.」は感染24時間後を意味し、「48h.p.i.」は感染48時間後を意味する。ウイルス感染価の単位はPFU/mlである。PFUは、Plaque forming unitを意味する。

10

20

30

40

50

【表 2 8】

化合物	化合物濃度 ( $\mu\text{M}$ )	ウイルス感染価 (24h. p. i., PFU/ml)	ウイルス感染価 (48h. p. i., PFU/ml)
I-021	0.1	$5 \times 10^4$	$5 \times 10^6$
	1	<10	$5 \times 10^3$
リバビリン	1	$6 \times 10^4$	$6 \times 10^6$
	10	$5 \times 10^4$	$5 \times 10^6$
	100	$1.1 \times 10^2$	$9 \times 10^4$
化合物無添加		$1.3 \times 10^5$	$6 \times 10^6$

本発明化合物 I - 0 2 1 は対照化合物のリバビリンに比べて有意に強いラッサウイルス増殖抑制効果を示した。

## 【 0 2 1 7】

試験例 3 - 2 : ラッサウイルス増殖抑制効果確認試験

(試験方法) Vero細胞を10% FBS DMEM 培地で分散し、12wellプレートに( $10^5$  / well) 巻いて、CO<sub>2</sub>インキュベーター(37 )で24時間培養した。Lassa virus (LF23 84 strain) を100  $\mu\text{l}$  添加し(MOI=0.01)、37 で1時間反応させた。反応後、2%FBS DMEM培地で3回洗浄した。2%FBS DMEM培地で希釈した本発明化合物または対照化合物を添加し、最終濃度で2  $\mu\text{M}$  ~ 62.5 nM の濃度とした。

CO<sub>2</sub>インキュベーター(37 )で培養し、感染72時間後(72h.p.i)の各wellの培養上清を回収し、Vero細胞を用いたプラーク法でウイルス感染価を測定した。本発明化合物の薬効(培養上清のウイルス感染価)を、化合物無添加および対照化合物添加wellと比較した。

## (プラーク法)

Vero細胞を10% FBS DMEM培地で分散し、12wellプレートに( $10^5$ /well) 巻いて、CO<sub>2</sub>インキュベーター(37 )で24時間培養した。測定サンプル(培養上清)を $10^5$ まで段階希釈し、各wellに感染させた。1時間反応後、2%FBS DMEM培地で1回洗浄し、0.6%Tragacanth 2%FBS MEM培地を1ml添加した。7日後に、培地除去し、10%Formalinで固定後、crystal violetで染色し、プラーク数を計測し、最終のウイルス感染価を算出した。

90%ウイルス増殖阻害濃度(IC90)は、次のように計算した。

各条件でのウイルス感染価を基に、ウイルスが最大に増えた条件と比較して、ウイルス増殖量を10分の1にする(ウイルス感染価を90%阻害する、IC90)のに、必要な薬剤濃度を計算した。

## (結果)

結果を以下および図1に示す。

【表 2 9】

	Log <sub>10</sub> of IC90 (nM)
I-021	3.10
II-003	2.53
I-078	3.14

## 【 0 2 1 8】

以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

#### 試験例 4 : CYP 阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要 CYP 5 分子種 (CYP 1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) の典型的基質代謝反応として 7 - エトキシレゾルフィンの O - 脱エチル化 (CYP 1A2)、トルブタミドのメチル - 水酸化 (CYP 2C9)、メフェニトインの 4' - 水酸化 (CYP 2C19)、デキストロメトルファン の O 脱メチル化 (CYP 2D6)、テルフェナジンの水酸化 (CYP 3A4) を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価した。

##### 【0219】

反応条件は以下のとおり：基質、0.5 μmol/L エトキシレゾルフィン (CYP 1A2)、100 μmol/L トルブタミド (CYP 2C9)、50 μmol/L S - メフェニトイン (CYP 2C19)、5 μmol/L デキストロメトルファン (CYP 2D6)、1 μmol/L テルフェナジン (CYP 3A4)；反応時間、15分；反応温度、37℃；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2 mg タンパク質/mL；本発明化合物濃度、1、5、10、20 μmol/L (4点)。

10

##### 【0220】

96穴プレートに反応溶液として、50 mmol/L HEPES 緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素である NADPH を添加して、指標とする代謝反応を開始した。37℃、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル = 1/1 (V/V) 溶液を添加することで反応を停止する。3000 rpm、15分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン (CYP 1A2 代謝物) を蛍光マルチラベルカウンタあるいは LC/MS/MS で定量し、トルブタミド水酸化体 (CYP 2C9 代謝物)、メフェニトイン 4' 水酸化体 (CYP 2C19 代謝物)、デキストロメトルファン (CYP 2D6 代謝物)、テルフェナジンアルコール体 (CYP 3A4 代謝物) を LC/MS/MS で定量した。

20

##### 【0221】

本発明化合物を溶解した溶媒である DMSO のみを反応系に添加したものをコントロール (100%) とし、溶媒に加えた本発明化合物の各濃度における残存活性 (%) を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC<sub>50</sub> を算出した。

30

##### 【0222】

#### 試験例 5 - 1 : BA 試験

##### 経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物：マウスあるいは SD ラットを使用した。

(2) 飼育条件：マウスあるいは SD ラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

(3) 投与量、群分けの設定：経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した。(化合物ごとで投与量は変更有)

経口投与 1 ~ 30 mg/kg (n = 2 ~ 3)

静脈内投与 0.5 ~ 10 mg/kg (n = 2 ~ 3)

40

(4) 投与液の調製：経口投与は溶液または懸濁液として投与した。静脈内投与は可溶化して投与した。

(5) 投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC/MS/MS を用いて測定した。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラム WinNonLin (登録商標) を用いて血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) を算出し、経口投与群と静脈内投与群の AUC から本発明化合物のバイオアベイラビリティ (BA) を算出した。

50

## 【0223】

## 試験例5-2: BA試験

## 経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物: SDラットを使用した。

(2) 飼育条件: SDラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

(3) 投与量、群分けの設定: 経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した。

経口投与  $2 \mu\text{mol} / \text{kg}$  ( $n = 2$ )

静脈内投与  $1 \mu\text{mol} / \text{kg}$  ( $n = 2$ )

(4) 投与液の調製: 経口投与は溶液または懸濁液として投与した。静脈内投与は可溶化して投与した。

(5) 投与方法: 経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより頸静脈から投与した。

(6) 評価項目: 経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をLC/MS/MSを用いて測定した。

(7) 統計解析: 血漿中本発明化合物濃度推移について、モーメント解析法により血漿中濃度 時間曲線下面積(AUC)を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCから本発明化合物のバイオアベイラビリティ(BA)を算出した。

## 【0224】

## 試験例6: 代謝安定性試験

プールドヒト肝ミクロソームおよびプールドラット肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルおよび未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価した。

## 【0225】

ヒトもしくはラット肝ミクロソーム  $0.5 \text{ mg タンパク質} / \text{mL}$  を含む  $0.2 \text{ mL}$  の緩衝液 ( $50 \text{ mmol} / \text{L Tris-HCl}$  pH 7.4、 $150 \text{ mmol} / \text{L}$  塩化カリウム、 $10 \text{ mmol} / \text{L}$  塩化マグネシウム) 中で、 $1 \text{ mmol} / \text{L}$  NADPH存在下で37、0分あるいは30分間反応させた(酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル = 1/1 (v/v) 溶液の  $100 \mu\text{L}$  に反応液  $50 \mu\text{L}$  を添加、混合し、 $3000 \text{ rpm}$  で15分間遠心する。その遠心上清中の本発明化合物をLC/MS/MSまたは固相抽出(SPE)/MSにて定量し、0分反応時の本発明化合物量を100%として反応後の化合物量との比を残存率として示した。なお、加水分解反応はNADPH非存在下で、グルクロン酸抱合反応はNADPHに換えて  $5 \text{ mmol} / \text{L UDP-グルクロン酸}$  の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施する。希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更した。

## 【0226】

## 試験例7-1: CYP3A4 蛍光MBI試験

CYP3A4 蛍光MBI試験は、代謝反応による本発明化合物のCYP3A4阻害の増強を調べる試験である。CYP3A4酵素(大腸菌発現酵素)により7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリリン(7-BFC)が脱ベンジル化されて、蛍光を発する代謝物7-ハイドロキシトリフルオロメチルクマリリン(7-HFC)が生じる。7-HFC生成反応を指標としてCYP3A4阻害を評価する。

## 【0227】

反応条件は以下のとおり: 基質、 $5.6 \mu\text{mol} / \text{L}$  7-BFC; プレ反応時間、0または30分; 反応時間、15分; 反応温度、25 (室温); CYP3A4含量(大腸菌発現酵素)、プレ反応時  $62.5 \text{ pmol} / \text{mL}$ 、反応時  $6.25 \text{ pmol} / \text{mL}$  (10倍希釈時); 本発明化合物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、 $20 \mu\text{mol} / \text{L}$  (6点)。

## 【0228】

96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液(pH 7.4)中に酵素、本発明化

10

20

30

40

50

合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質とK - P i 緩衝液で1 / 10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるN A D P Hを添加して指標とする反応を開始し(プレ反応無)、所定の時間反応後、アセトニトリル / 0 . 5 m o l / L T r i s (トリスヒドロキシアミノメタン) = 4 / 1 ( V / V ) を加えることによって反応を停止する。また残りのプレ反応液にもN A D P Hを添加しプレ反応を開始し(プレ反応有)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK - P i 緩衝液で1 / 10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始する。所定の時間反応後、アセトニトリル / 0 . 5 m o l / L T r i s (トリスヒドロキシアミノメタン) = 4 / 1 ( V / V ) を加えることによって反応を停止する。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である7 - H F Cの蛍光値を測定する。( E x = 4 2 0 n m、E m = 5 3 5 n m )

10

## 【0229】

本発明化合物を溶解した溶媒であるD M S Oのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりI C<sub>50</sub>を算出する。I C<sub>50</sub>値の差が5 μ m o l / L以上の場合を(+)とし、3 μ m o l / L以下の場合を(-)とする。

## 【0230】

## 試験例7 - 2 : C Y P 3 A 4 ( M D Z ) M B I 試験

本発明化合物のC Y P 3 A 4 阻害に関して代謝反応による増強からM e c h a n i s m b a s e d i n h i b i t i o n ( M B I ) 能を評価する試験である。プールドヒト肝ミクロソームを用いてミダゾラム(M D Z )の1 - 水酸化反応を指標としてC Y P 3 A 4 阻害を評価した。

20

反応条件は以下のとおり: 基質、10 μ m o l / L M D Z ; プレ反応時間、0または30分; 反応時間、2分; 反応温度、37 ; プールドヒト肝ミクロソーム、プレ反応時0 . 5 m g / m L、反応時0 . 0 5 m g / m L (10倍希釈時); 本発明化合物プレ反応時の濃度、1、5、10、20 μ m o l / Lあるいは0 . 8 3、5、10、20 μ m o l / L (4点)。

96穴プレートにプレ反応液としてK - P i 緩衝液(p H 7 . 4)中にプールドヒト肝ミクロソーム、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質とK - P i 緩衝液で1 / 10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるN A D P Hを添加して指標とする反応を開始し(プレ反応無)、所定の時間反応後、メタノール / アセトニトリル = 1 / 1 ( V / V ) 溶液を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもN A D P Hを添加しプレ反応を開始し(プレ反応有)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK - P i 緩衝液で1 / 10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、メタノール / アセトニトリル = 1 / 1 ( V / V ) 溶液を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを3000 r p m、15分間の遠心後、遠心上清中の1 - 水酸化ミダゾラムをL C / M S / M Sで定量した。

30

本発明化合物を溶解した溶媒であるD M S Oのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性(%)を算出し、濃度と阻害率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりI Cを算出する。P r e i n c u b a t a i o n 0 m i nのI C / P r e i n c u b a t a i o n 3 0 m i nのI CをS h i f t e d I C値とし、S h i f t e d I Cが1 . 5以上であればP o s i t i v e、S h i f t e d I Cが1 . 0以下であればN e g a t i v eとした。

40

## 【0231】

## 試験例8 : F l u c t u a t i o n A m e s T e s t

本発明化合物の変異原性を評価した。

凍結保存しているネズミチフス菌(S a l m o n e l l a t y p h i m u r i u m T A 9 8 株、T A 1 0 0 株) 2 0 μ Lを10 mL液体栄養培地(2 . 5 % O x o i d n u

50

trient broth No. 2) に接種し 37 にて 10 時間、振盪前培養する。TA98 株は 7.7 ~ 8.0 mL の菌液を遠心 (2000 × g、10 分間) して培養液を除去した。7.7 ~ 8.0 mL の Micro F 緩衝液 (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: 3.5 g/L、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1 g/L、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 1 g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物: 0.25 g/L、MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O: 0.1 g/L) に菌を懸濁し、120 mL の Exposure 培地 (ビオチン: 8 μg/mL、ヒスチジン: 0.2 μg/mL、グルコース: 8 mg/mL を含む Micro F 緩衝液) に添加した。TA100 株は 3.10 ~ 3.42 mL 菌液に対し Exposure 培地 120 ~ 130 mL に添加し試験菌液を調製した。本発明化合物 DMSO 溶液 (最高用量 50 mg/mL から 2 ~ 3 倍公比で数段階希釈)、陰性対照として DMSO、陽性対照として非代謝活性化条件では TA98 株に対しては 50 μg/mL の 4 - ニトロキノリン - 1 - オキシド DMSO 溶液、TA100 株に対しては 0.25 μg/mL の 2 - (2 - フリル) - 3 - (5 - ニトロ - 2 - フリル) アクリルアミド DMSO 溶液、代謝活性化条件では TA98 株に対して 20 μg/mL の 2 - アミノアントラセン DMSO 溶液、TA100 株に対しては 40 μg/mL の 2 - アミノアントラセン DMSO 溶液それぞれ 12 μL と試験菌液 588 μL (代謝活性化条件では試験菌液 498 μL と S9 mix 90 μL の混合液) を混和し、37 にて 90 分間、振盪培養する。本発明化合物を暴露した菌液 460 μL を、Indicator 培地 (ビオチン: 8 μg/mL、ヒスチジン: 0.2 μg/mL、グルコース: 8 mg/mL、プロモクレゾールパープル: 37.5 μg/mL を含む Micro F 緩衝液) 2300 μL に混和し 50 μL ずつマイクロプレート 48 ウェル/用量に分注し、37 にて 3 日間、静置培養した。アミノ酸 (ヒスチジン) 合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH 変化により紫色から黄色に変色するため、1 用量あたり 48 ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを (-)、陽性のものを (+) として示した。

#### 【0232】

##### 試験例 9 : hERG 試験

本発明化合物の心電図 QT 間隔延長リスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流 K<sup>+</sup> 電流 (I<sub>Kr</sub>) への本発明化合物の作用を検討する。

全自動パッチクランプシステム (PatchXpress 7000A、Axon Instruments Inc.) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を -80 mV の膜電位に保持した後、+40 mV の脱分極刺激を 2 秒間、さらに -50 mV の再分極刺激を 2 秒間与えた際に誘発される I<sub>Kr</sub> を記録する。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液 (NaCl: 135 mmol/L、KCl: 5.4 mmol/L、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 0.3 mmol/L、CaCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O: 1.8 mmol/L、MgCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O: 1 mmol/L、グルコース: 10 mmol/L、HEPES (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸): 10 mmol/L、pH = 7.4) を室温で、10 分間細胞に適用させる。得られた I<sub>Kr</sub> から、解析ソフト (DataXpress ver. 1、Molecular Devices Corporation) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測する。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群 (0.1% ジメチルスルホキシド溶液) と比較して、本発明化合物の I<sub>Kr</sub> への影響を評価する。

#### 【0233】

##### 試験例 9 - 2 : hERG 試験

本発明化合物の心電図 QT 間隔延長リスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネルを発現させた CHO 細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流 K<sup>+</sup> 電流 (I<sub>Kr</sub>) への本発明化合物の作用を検討した。



全自動パッチクランプシステム (Q Patch; Sophion Bioscience A/S) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を  $-80\text{ mV}$  の膜電位に保持し、 $-50\text{ mV}$  のリーク電位を与えた後、 $+20\text{ mV}$  の脱分極刺激を2秒間、さらに  $-50\text{ mV}$  の再分極刺激を2秒間与えた際に誘発される  $I_{Kr}$  を記録した。ジメチルスルホキシドを  $0.1\%$  に調整した細胞外液 ( $\text{NaCl}: 145\text{ mmol/L}$ 、 $\text{KCl}: 4\text{ mmol/L}$ 、 $\text{CaCl}_2: 2\text{ mmol/L}$ 、 $\text{MgCl}_2: 1\text{ mmol/L}$ 、グルコース:  $10\text{ mmol/L}$ 、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸):  $10\text{ mmol/L}$ 、 $\text{pH}=7.4$ ) を媒体とし、媒体及び本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液をそれぞれ室温条件下で、7分以上細胞に適用させた。得られた  $I_{Kr}$  から、解析ソフト (Q Patch Assay software; Sophion Bioscience A/S) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、媒体適用後の最大テール電流に対する本発明化合物適用後の最大テール電流を阻害率として算出し、本発明化合物の  $I_{Kr}$  への影響を評価した。

10

## 【0234】

## 試験例10：溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、 $1\%$  DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて  $10\text{ mmol/L}$  化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液  $2\text{ }\mu\text{L}$  をそれぞれJP-1液 (塩化ナトリウム  $2.0\text{ g}$ 、塩酸  $7.0\text{ mL}$  に水を加えて  $1000\text{ mL}$  とする)、JP-2液 (リン酸二水素カリウム  $3.40\text{ g}$  および無水リン酸水素二ナトリウム  $3.55\text{ g}$  を水に溶かし  $1000\text{ mL}$  としたものの1容量に水1容量を加える)  $198\text{ }\mu\text{L}$  に添加する。室温で1時間以上振盪させた後、混液を濾過した。各濾液をメタノール/水 =  $1/1$  (V/V) にて  $100$  倍希釈し、絶対検量線法によりLC/MSを用いて濾液中濃度を測定した。

20

## 【0235】

## 試験例11：粉末溶解度試験

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器にJP-1液 (塩化ナトリウム  $2.0\text{ g}$ 、塩酸  $7.0\text{ mL}$  に水を加えて  $1000\text{ mL}$  とした)、JP-2液 ( $\text{pH}6.8$  のリン酸塩緩衝液  $500\text{ mL}$  に水  $500\text{ mL}$  を加えた)、 $20\text{ mmol/L}$  タウロコール酸ナトリウム (TCA) / JP-2液 (TCA  $1.08\text{ g}$  にJP-2液を加え  $100\text{ mL}$  とする) を  $200\text{ }\mu\text{L}$  ずつ添加した。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加した。密閉して  $37^\circ\text{C}$  で1時間振とう後に濾過し、各濾液  $100\text{ }\mu\text{L}$  にメタノール  $100\text{ }\mu\text{L}$  を添加して2倍希釈を行う。各濾液量と希釈倍率は、必要に応じて変更した。気泡および析出物がないことを確認し、密閉して振とうした。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明化合物を定量した。

30

## 【0236】

## 試験例12 Ames試験

サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98、TA100、TA1535、TA1537および大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvrA を試験菌株として用い、プレインキュベーション法による非代謝活性化条件下および代謝活性化条件下においてAmes試験を実施し、本発明に係る化合物の遺伝子突然変異誘発性の有無を調べる。本発明化合物のDMSO溶液  $0.1\text{ mL}$  に、代謝活性化条件下ではS9mixを  $0.5\text{ mL}$ 、非代謝活性化条件下ではリン酸緩衝液を  $0.5\text{ mL}$  と試験菌液  $0.1\text{ mL}$  を混和し、ヒスチジン及びビオチン、またはトリプトファン含有の重層用軟寒天  $2\text{ mL}$  と共に最少グルコース寒天平板に重層する。同時に、陰性対照物質 (DMSO) および陽性対照物質 (2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、または2-アミノアントラセン) についても同様に実施する。 $37^\circ\text{C}$  で48時間培養した後、出現した復帰変異コロニーを計数し、陰性対照群と比較して評価する。復帰変異コロニー数が濃度依存的に増加し、かつ陰性対照群のコロニー数の2倍以上となる場合を陽性と判断する。

40

50

## 【 0 2 3 7 】

## 試験例 1 3 光溶血試験

本発明化合物を目的の濃度で溶解させ、マイクロプレート上において、ヒツジ脱繊維血から調製した 0.1 ~ 0.0008% 濃度の赤血球浮遊液 (2.5 v/v%) と混合し、紫外線蛍光ランプ (GL20SE ランプ、三共電気および FL20S BLB ランプ、パナソニック) を用いて UVA および UVB 領域での光照射 ( $10 \text{ J/cm}^2$ , 290 ~ 400 nm) を行う。光照射終了後の混合液を採取し、遠心を行う。遠心後の上清を採取しマイクロプレートに移した後、上清の吸光度 (540 または 630 nm) を測定、吸光度を基にした判定を行う。540 および 630 nm での吸光度は、それぞれ生体膜損傷 (光溶血率%) および脂質膜過酸化 (メトヘモグロビン産生) の指標とする。光溶血率が 10% 未満であり、630 nm での吸光度の変化量が 0.05 未満の場合を (-) とし、光溶血率が 10% 以上であり、630 nm での吸光度の変化量が 0.05 以上の場合を (+) とする。

10

## 【 0 2 3 8 】

## 試験例 1 4 : クリアランス評価試験

## 実験材料と方法

(1) 使用動物 : ラットを使用した。

(2) 飼育条件 : ラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

(3) 投与量、群分けの設定 : 静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した。

20

静脈内投与  $1 \mu\text{mol/kg}$  ( $n = 2$ )

(4) 投与液の調製 : ジメチルスルホキシド / プロピレングリコール = 1 / 1 溶媒を用いて可溶化して投与した。

(5) 投与方法 : 注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

(6) 評価項目 : 経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC / MS / MS を用いて測定した。

(7) 統計解析 : 血漿中本発明化合物濃度推移について、モーメント解析法により全身クリアランス (Cl<sub>tot</sub>) および消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) を算出した。

## 【 0 2 3 9 】

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

30

本発明の化合物は、任意の従来の経路により、特に、経腸、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で、または非経口で、例えば注射液剤または懸濁剤の形態で、局所で、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形態で、または経鼻形態または座剤形態で医薬組成物として投与することができる。少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体または希釈剤と一緒にして、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態の本発明の化合物を含む医薬組成物は、従来の方法で、混合、造粒またはコーティング法によって製造することができる。例えば、経口用組成物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等および有効成分等を含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、注射用組成物としては、溶液剤または懸濁剤とすることができ、滅菌されて

40

## 【産業上の利用可能性】

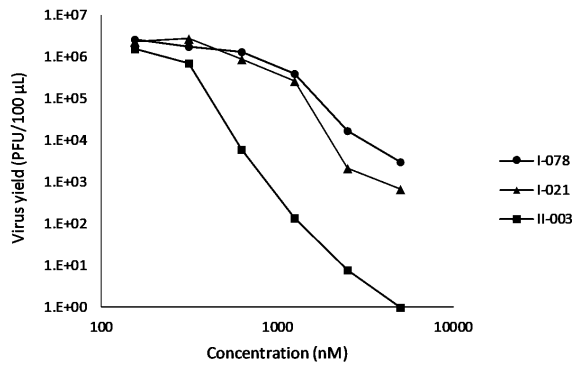
## 【 0 2 4 0 】

本発明に係る化合物は、体内への吸収後にアレナウイルス増殖阻害活性を有する。本発明に係る化合物は、アレナウイルス、好ましくは、旧世界アレナウイルス (例 : ラッサウイルス、ルジョウイルス、ルナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス等) および / または新世界アレナウイルス (例 : フニンウイルス等) に感染することより誘発される症状及び / 又は疾患の治療及び / 又は予防剤として有用な医薬となり得る。

50

【 図面 】

【 図 1 】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
C 0 7 D 498/14 (2006.01)

## F I

C 0 7 D 471/04 1 0 2  
C 0 7 D 471/04 1 1 1  
C 0 7 D 471/04 1 2 0  
C 0 7 D 498/14

C S P

北海道札幌市北区北21条西11丁目 シオノギ創薬イノベーションセンター 塩野義製薬株式会社  
内

## (72)発明者

河井 真

大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内

## (72)発明者

埜田 善之

大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内

## 審査官

内藤 康彰

## (56)参考文献

特表2017-521424(JP,A)

国際公開第2010/147068(WO,A1)

国際公開第2012/039414(WO,A1)

国際公開第2016/123541(WO,A2)

## (58)調査した分野

(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5

A 6 1 K 3 1 / 5 3

A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 3

A 6 1 K 3 1 / 5 5 1

A 6 1 P 3 1 / 1 2

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C 0 7 D 4 9 8 / 1 4

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)