

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6437060号  
(P6437060)

(45) 発行日 平成30年12月12日 (2018.12.12)

(24) 登録日 平成30年11月22日 (2018.11.22)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 209/04 (2006.01)	C O 7 D 209/04 C S P
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 I O 5
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)	A 6 1 K 31/5365
A 6 1 K 31/536 (2006.01)	A 6 1 K 31/536
C O 7 D 265/22 (2006.01)	C O 7 D 265/22

請求項の数 10 外国語出願 (全 131 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-146253 (P2017-146253)	(73) 特許権者	509005454
(22) 出願日	平成29年7月28日 (2017.7.28)		フィプロテック セラピューティクス ロプライエタリー リミテッド
(62) 分割の表示	特願2015-203785 (P2015-203785) の分割		オーストラリア国 3000 ヴィクトリ ア州 メルボルン, コリンズ ストリート 278, レベル 9
原出願日	平成22年10月21日 (2010.10.21)	(74) 代理人	230104019
(65) 公開番号	特開2018-12700 (P2018-12700A)		弁護士 大野 聖二
(43) 公開日	平成30年1月25日 (2018.1.25)	(74) 代理人	100119183
審査請求日	平成29年8月25日 (2017.8.25)		弁理士 松任谷 優子
(31) 優先権主張番号	61/253,889	(74) 代理人	100149076
(32) 優先日	平成21年10月22日 (2009.10.22)		弁理士 梅田 慎介
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100173185
			弁理士 森田 裕

最終頁に続く

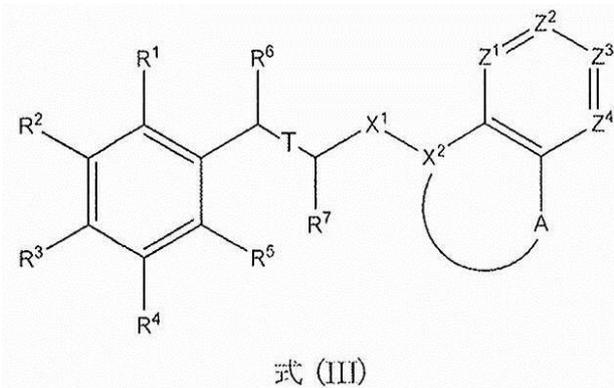
(54) 【発明の名称】 縮合環類似体の抗線維症剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (III) :

【化1】



{ A は、 - ( C R<sup>9</sup> R<sup>10</sup> )<sub>p</sub> - ( Y )<sub>q</sub> - ( C ( O ) )<sub>r</sub> - ( C R<sup>11</sup> R<sup>12</sup> )<sub>s</sub> - 及び - ( C R<sup>9</sup> R<sup>10</sup> )<sub>p</sub> - ( C ( O ) )<sub>r</sub> - ( Y )<sub>q</sub> - ( C R<sup>11</sup> R<sup>12</sup> )<sub>s</sub> - からなる群から選択され、ここで Y は、 O、及び N R<sup>13</sup> からなる群から選択され、 p 及び s はそれぞれ 0、1、及び 2 からなる群から独立して選択される整数であり、 q 及び r はそれぞれ 0 及び 1 からなる群から独立して選択される整数であり、及び p + q + r + s は 2、及び 3 からなる群から選択さ

れる整数であり；

T は、二重結合であり；

X<sup>1</sup>は、C = Oであり；

X<sup>2</sup>は、Nであり；

ここで、X<sup>2</sup>とAとにより形成される環は、ピロリジン、イミダゾール、モルホリン、オキサゾール、またはピペラジン環であり；

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、及びZ<sup>4</sup>は、CR<sup>8</sup>からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は、Hであり；

R<sup>8</sup>は、HまたはCOOHであり；

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、及びR<sup>12</sup>は、Hであり；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、H<sub>3</sub>CO、F<sub>2</sub>HCO、及びCHCCH<sub>2</sub>Oからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、Hであり；

R<sup>13</sup>は、H及びC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルからなる群から選択される}

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項2】

Aは、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>、C(O)CH<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>、C(O)CH<sub>2</sub>O、C(S)CH<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>O、C(O)O、CH<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、C(S)O、C(O)NR<sup>13</sup>、C(S)NR<sup>13</sup>からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R<sup>8</sup>は、Hである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、H<sub>3</sub>COである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R<sup>13</sup>は、H及びCH<sub>3</sub>からなる群から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

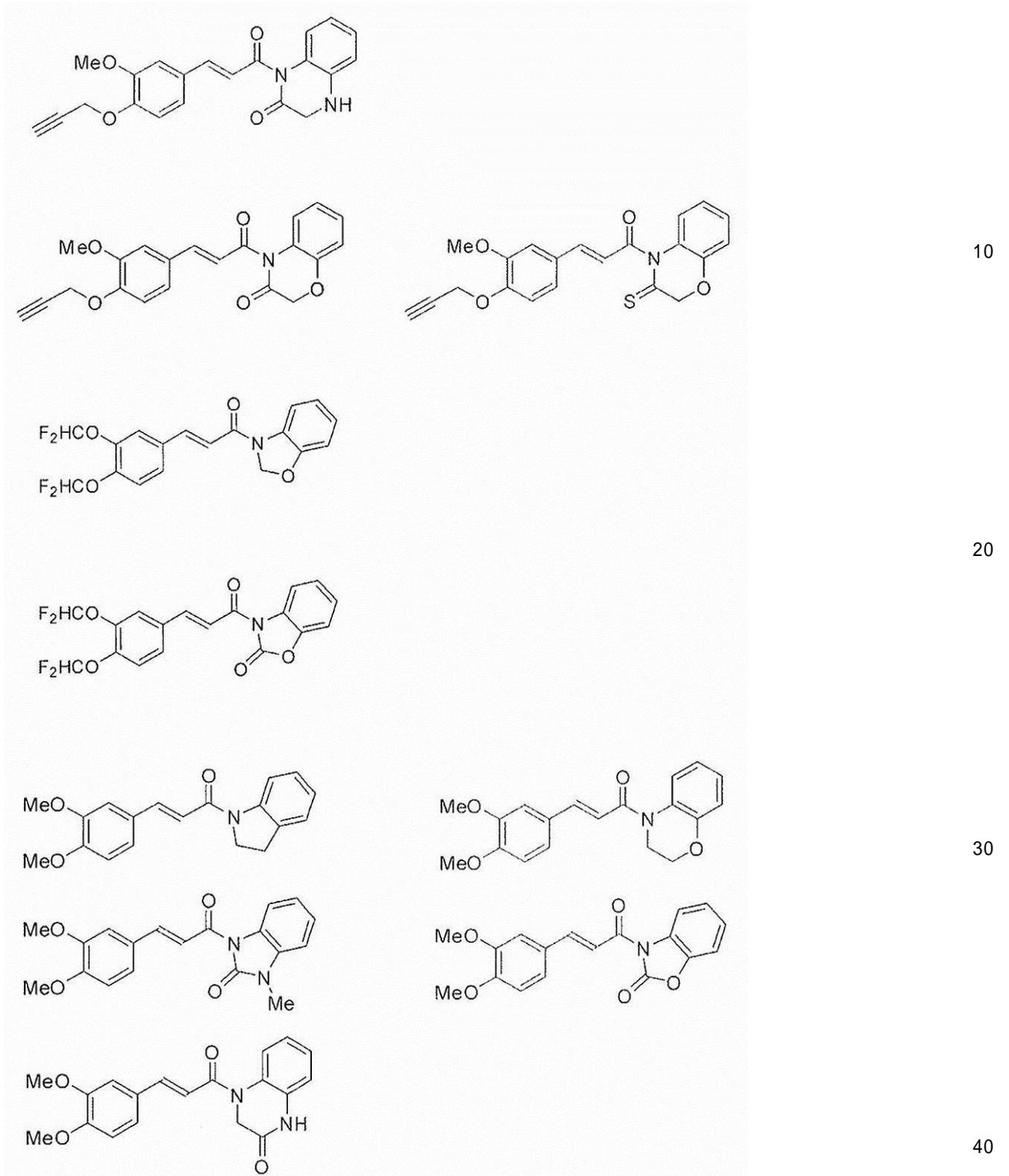
【請求項6】

以下の

10

20

## 【化 2】



からなる群から選択される化合物、またはその医薬的に許容可能な塩。

## 【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び医薬的に許容可能な希釈剤、賦形剤またはキャリアを含む医薬組成物。

## 【請求項 8】

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍疾患により特徴付けられる疾患若しくは症状または繊維症に関連する疾患若しくは症状を治療することに用いるための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

疾患または症状が、線維性皮膚疾患、肺疾患、心臓疾患、腎臓病から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

被験者において線維症を抑制することに用いるための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、線維症に関連する病状の治療に有用でありうる化合物に関する。特に本発明は、2-[[[(2E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロプ-2-エノイル]アミノ]安息香酸の縮合環誘導体、これらの誘導体化合物を含む医薬組成物並びに、組織線維症に関連する特定の症状の治療における誘導体化合物の使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

線維症は、臓器または組織で過剰の線維性結合組織が形成または発達するときに発症する。線維症は、肉体的なけが、炎症、感染症、毒への暴露及び他の原因で生じる組織損傷後の創傷治癒過程の一部として起きることがある。組織線維症と関連する症状の例としては、真皮の瘢痕形成、ケロイド、肝線維症、腎臓の線維症(糖尿病性ネフロパシーを含む)、肝硬変、肺間質線維症、糸球体腎炎、心不全(虚血性及び非虚血性)、糖尿病性ネフロパシー、強皮症、手術または装置挿入後の過剰瘢痕組織、進行性腎疾患、高血圧、虚血性心疾患による心不全、心臓弁膜症、高血圧性心疾患、及び肥厚性瘢痕が挙げられる。

20

【0003】

細胞外マトリックスの同化は、線維増殖性腫瘍の進行及び転移にも関与する。従って、細胞外マトリックスの蓄積を低減させる戦略は、糖尿病及び非糖尿病の状態の両方における心不全の治療及び予防の潜在的な戦略として推奨されてきた。

【0004】

現在のところ、線維症の発病メカニズム(病理学的機構)は完全には理解されていない。一般に、線維芽細胞の増殖及び機能は、正常な状態では厳密に制御されている。しかしながら、炎症または組織損傷が深刻だったり長引いたりするような病的状態の場合には、組織修復機構は過度に働いてしまい、制御機構は停止する。過剰な組織修復は、おそらく線維芽細胞の異常増殖及び細胞外マトリックスの代謝異常により、結合組織タンパク質の過剰生産により生じる。そのような現象を生じるサイトカインとしては、線維芽細胞成長因子(FGFファミリー)、形質転換成長因子(TGF- $\beta$ )、血小板由来の成長因子(PDGF)などが挙げられる。

30

【0005】

抗炎症性物質は、慢性的な炎症を抑制する目的で線維症の治療に使用されてきたが、この治療では効能及び副作用に関して不十分なことがある。線維症に関与すると考えられるサイトカインの産生または活性を抑制する物質を得ようと、多くの研究がなされてきた。トラニラスト(Tranilast)(n-[3,4-ジメトキシシンナモイル]アントラニル酸)は、ケロイド及び強皮症などの線維化皮膚疾患(fibrotic skin disorder)の治療に関して日本で使用されている抗炎症性物質である。トラニラストの詳細なメカニズム及び作用様式はいまだ明らかでないが、TGF- $\beta$  シグナル伝達での主要な中間体であるERKリン酸化を阻止する能力が、その抗線維化効果(antifibrotic effect)の根底にあるのかもしれない。トラニラストの既知の作用としては、広範な細胞種におけるTGF- $\beta$  誘導細胞外マトリックス産生の阻害がある。トラニラストは、糖尿病性心疾患の実験モデルを使用して、心臓線維芽細胞におけるTGF- $\beta$  誘導コラーゲン合成を弱めること、及びアレルギー性鼻炎及び気管支喘息などのアレルギー性疾患における炎症を抑えることも知られていた。さらに、ラニラストは、抗増殖活性を持つことも知られていた。

40

【0006】

しかしながら、近年、特定の患者での遺伝因子がトラニラスト誘導高ビルビリニン血症に感受性を与えることが知見された。どのようにして生じるかという一つの可能性は、グ

50

ルクロノシルトランスフェラーゼUGT1A1のギルバート症候群多相性(Gilbert's syndrome polymorphism)の存在であり、これはトラニラスト誘導高ビルビリルン血症に対して高い感受性となる。そのような高ビルビリルン血症は、この症候群に罹患している個体に存在する低レベルのUGT1A1グルクロノシルトランスフェラーゼによるのかもしれない。トラニラストそれ自体及びその主要な代謝産物N3(4-デスメチル-トラニラスト)は、UGT1A1の阻害剤であることが判明しており、ビルビリルの異常代謝及びその蓄積を潜在的に引き起こす。

【 0 0 0 7 】

従って、トラニラストをベースとする化合物は、線維症に関連する疾患、炎症または腫瘍性疾患(良性及び悪性の両方)を特徴とする疾患の治療または予防用の、及びトラニラストに対する代替/アジュバントとしての潜在的な抗線維性、抗炎症性及び抗増殖性または抗新生物活性を有する、有用な、改善された医薬特性をもつものと予測されるさらなる生物学的活性化化合物を提供する可能性をもつ。

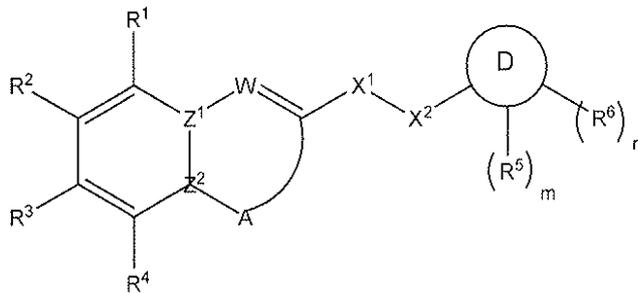
【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

一態様において、本発明は、式(I)：

【 化 1 】



式 (I)

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグを提供する：

{ 式中、

Wは、CR<sup>7</sup>及びNからなる群から選択され；

Aは、-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>p</sub>-(Y)<sub>q</sub>-(C(O))<sub>r</sub>-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>s</sub>-及び-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>p</sub>-(C(O))<sub>r</sub>-(Y)<sub>q</sub>-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>s</sub>-からなる群から選択され、ここでYは、O、S、NR<sup>12</sup>からなる群から選択され、p及びsはそれぞれ、0、1、及び2からなる群から独立して選択される整数であり、q及びrはそれぞれ0及び1からなる群から独立して選択される整数であり、p+q+r+sは、1、2、及び3からなる群から選択される整数であり；

Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>は、N-C=及びC=Cからなる群から選択され；

X<sup>1</sup>はC=O、CF<sub>2</sub>またはSO<sub>2</sub>、PO<sub>2</sub>からなる群から選択され；

X<sup>2</sup>は、NR<sup>13</sup>及び(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>からなる群から選択され、ここでtは0及び1からなる群から独立して選択される整数である；

Dは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール環からなる群から選択され；

R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、及びR<sup>11</sup>は、H、ハロゲン、OH、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されて

10

20

30

40

50

いてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリール、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリール、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリールオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルアミノ、SR<sup>14</sup>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、SONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、SOR<sup>14</sup>、COR<sup>14</sup>、COOH、COOR<sup>14</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>14</sup>、NR<sup>15</sup>COOR<sup>14</sup>、NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

10

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、H、OH、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリール、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリール、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリールオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルアミノ、SR<sup>14</sup>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、SONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、SOR<sup>14</sup>、COR<sup>14</sup>、COOH、COOR<sup>14</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>14</sup>、NR<sup>15</sup>COOR<sup>14</sup>、NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか；またはR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は縮合して5若しくは6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成することができ、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい；

20

30

R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、及びR<sup>17</sup>は、H、N-保護基、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリール、及び任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R<sup>14</sup>は、H、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリール、及び任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリールからなる群から選択され；

40

mは、0、1、2、3、及び4からなる群から選択される整数であり；

nは、1、2、3、4、及び5からなる群から選択される整数であり；並びに

m+nは、1、2、3、4、及び5からなる群から選択される整数である}。

【0009】

特定の有用性をもつ構造的に関連する化合物の任意のグループに関しては、式(1)の

50

化合物の変数の特定の態様は、その最終用途において特に有用でありうる。

【0010】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^2$ は $-X^3-R^{18}$ であり、 $R^3$ は $-X^4-R^{19}$ であり、ここで

$R^{18}$ 及び $R^{19}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、 $C_1$ - $C_{10}$ アルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキルメチル、 $C_3$ - $C_{10}$ アルケン、 $C_3$ - $C_{10}$ アルキン、アリール、 $C_5$ - $C_{20}$ アルカリール、縮合 $C_5$ - $C_{20}$ アリールまたはアルカリール及び、複素環式若しくは縮合環を含む炭化水素鎖からなる群から選択され、そのいずれも任意に置換されていてもよい；

$X^3$ 及び $X^4$ は同一または異なり、結合、 $CR^{20}R^{21}$ 、O、 $NR^{22}$ 及びSからなる群から選択される；

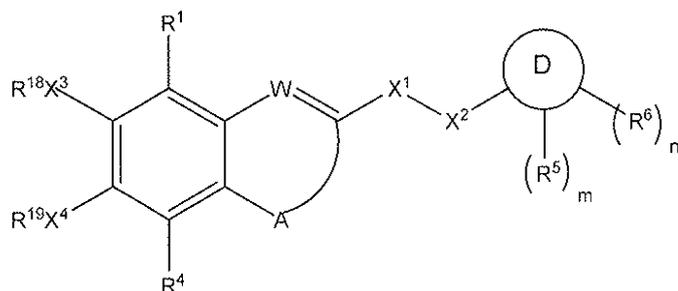
$R^{20}$ 及び $R^{21}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群から選択される；並びに

$R^{22}$ は、H、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0011】

本発明は、式(Ia)：

【化2】



式 (Ia)

の化合物を提供する。

【0012】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は縮合して5または6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい。

## 【0013】

本発明の第一の側面のある態様においては、Dはフェニル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_2$ - $C_5$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2$ - $C_5$ ヘテロアリールからなる群から選択される。

## 【0014】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^5$ は $COOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 及び $SONR^{15}R^{16}$ からなる群から選択される。たとえば、 $R^5$ は、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CONHOH$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SONHCH_3$ 、及び $SON(CH_3)_2$ からなる群から選択される。

10

## 【0015】

本発明の第一の側面のある態様においては、Dは、フェニル及び $C_2$ - $C_5$ ヘテロアリールからなる群から選択され、 $R^5$ 置換基は、 $X^2$ に対してオルトである。他の態様においては、Dは、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル及び $C_2$ - $C_5$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、前記 $R^5$ 置換基は、 $X^2$ に対してジェミナルまたはビシナルのいずれかである。

## 【0016】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^6$ は、H及びハロゲンからなる群から選択される。

## 【0017】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $X^1$ は、 $C=O$ 及び $SO_2$ からなる群から選択される。

20

## 【0018】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $X^2$ は $NR^{13}$ からなる群から選択される。

## 【0019】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^{13}$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルからなる群から選択される。

## 【0020】

本発明の第一の側面のある態様においては、Wは $CR^7$ である。

## 【0021】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^7$ はHである。

30

## 【0022】

本発明の第一の側面のある態様においては、Aは $CH$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH=CH$ 、 $O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(S)$ 、 $OCH_2$ 、 $C(O)O$ 、 $C(S)O$ 、 $SCH_2$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(S)$ 、 $S$ 、 $SO_2CH_2$ 、 $SO_2$ 、 $C(O)S$ 、 $C(O)NH$ 、 $C(S)S$ 、 $NH$ 、 $NH(CO)$ 、 $N$ 、 $N=CH$ 、及び $NHCH_2$ からなる群から選択される。

## 【0023】

$R^2$ 及び $R^3$ は、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシ及び任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される。

## 【0024】

本発明の第一の側面のある態様においては、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシは $C_1$ - $C_{12}$ フルオロアルキルオキシである。

40

## 【0025】

本発明の第一の側面のある態様においては、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシは $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルアルキルオキシである。

## 【0026】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^1$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルコキシからなる群から選択される。

## 【0027】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^2$ は $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び $HCCH_2O$ からなる群から選択される。

50

## 【 0 0 2 8 】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^3$ は $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び $HCCH_2O$ からなる群から選択される。

## 【 0 0 2 9 】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^4$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルコキシからなる群から選択される。

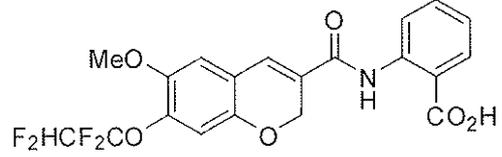
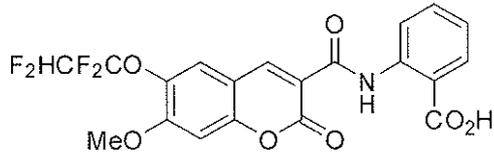
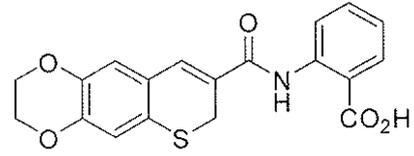
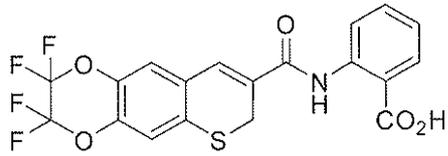
## 【 0 0 3 0 】

本発明の第一の側面のある態様においては、 $R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって $OCF_2CF_2CO$ 、 $OCH_2CH_2O$ 、 $OCF_2O$ 、及び $OCH_2O$ からなる群から選択される。

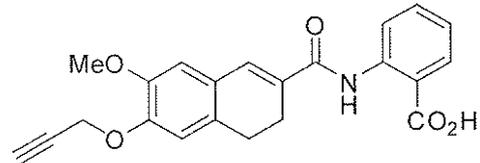
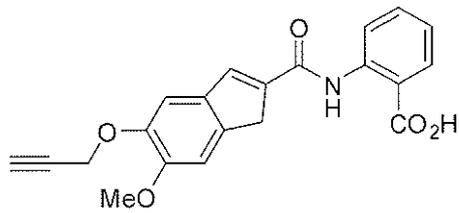
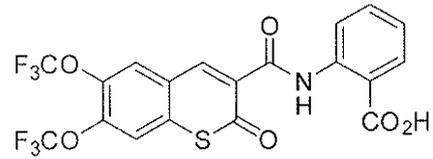
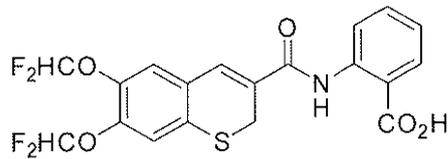
## 【 0 0 3 1 】

本発明の第一の側面のある態様においては、式(1)の化合物は、以下の

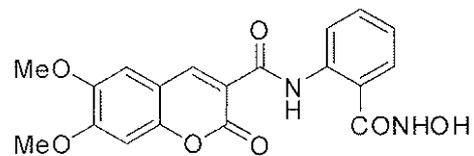
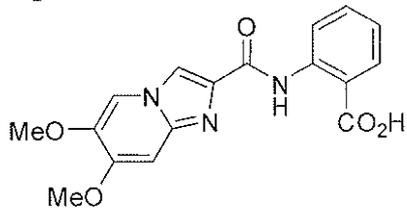
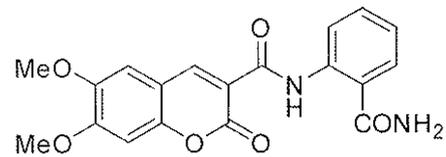
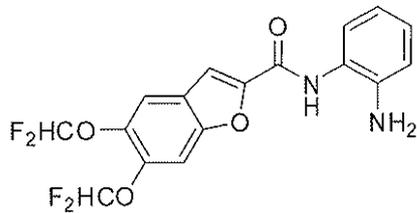
## 【化 3】



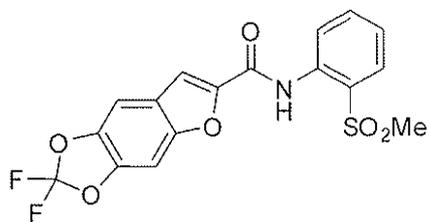
10



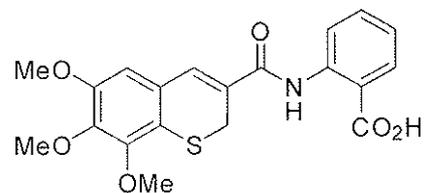
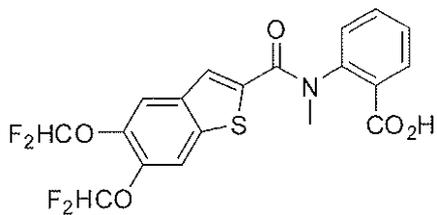
20



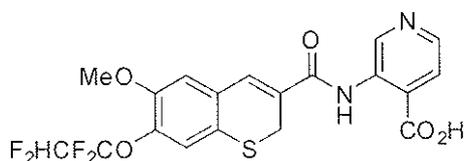
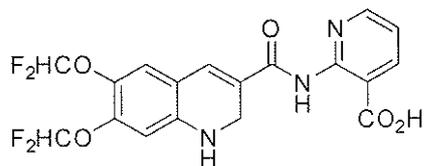
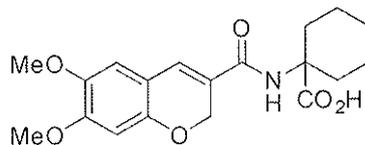
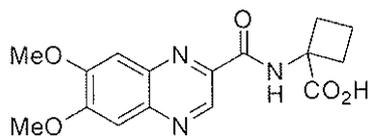
30



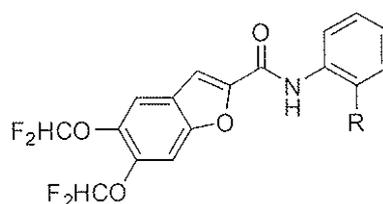
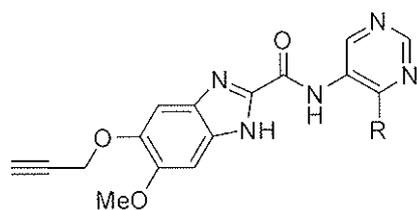
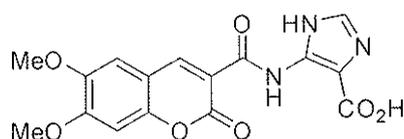
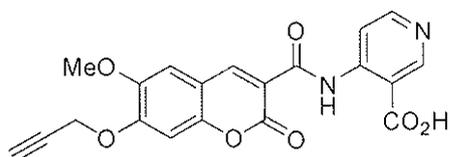
40



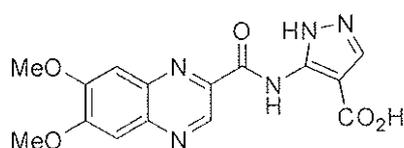
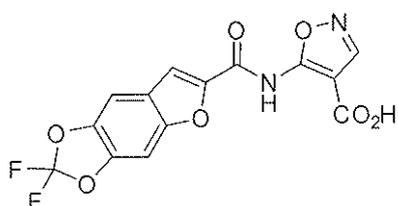
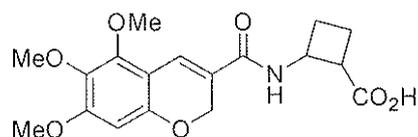
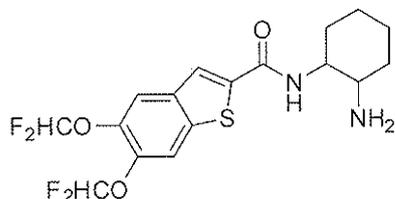
## 【化 4】



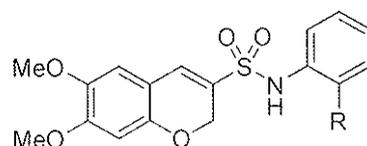
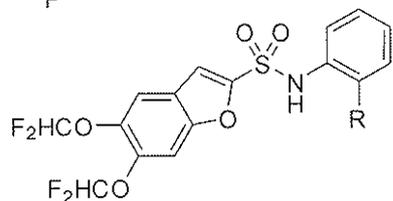
10



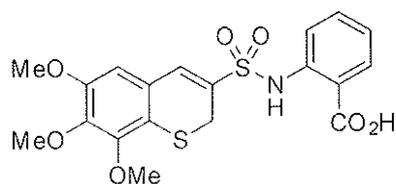
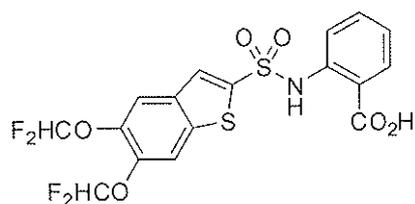
20

R = SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SONHMe, SONMe<sub>2</sub>R = NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONHOH

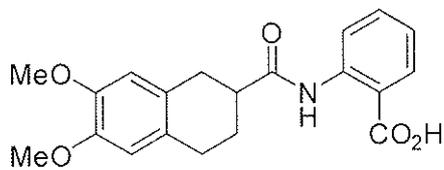
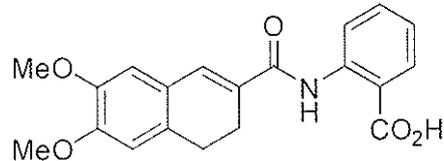
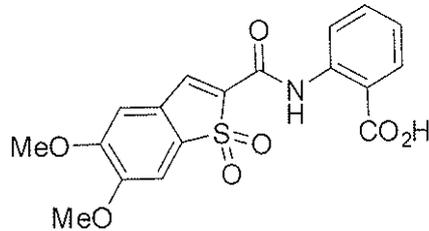
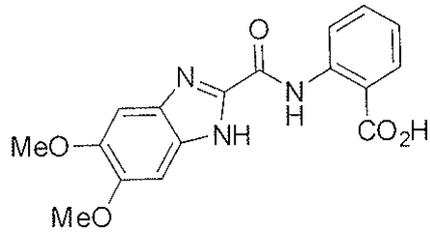
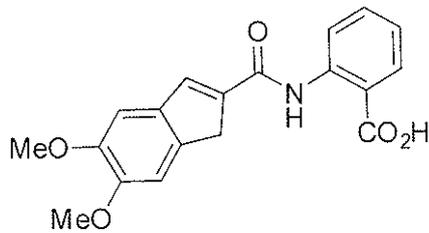
30

R = SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SONHMe, SONMe<sub>2</sub>R = NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONHOH

40



## 【化5】



10

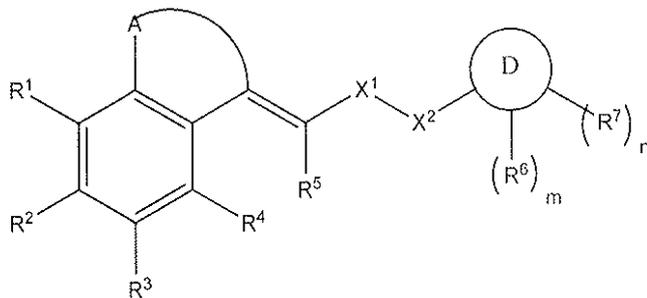
20

またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグからなる群から選択される。

## 【0032】

第二の側面では、本発明は式(II)：

## 【化6】



30

式(II)

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグを提供する：

{式中、

Aは $-(CR^8R^9)_p-(Y)_q-(C(O))_r-(CR^{10}R^{11})_s-$ 及び $-(CR^8R^9)_p-(C(O))_r-(Y)_q-(CR^{10}R^{11})_s-$ からなる群から選択され、ここでYは、O、S、及び $NR^{12}$ からなる群から選択され、それぞれq及びsは、0、1、及び2からなる群から独立して選択される整数であり、それぞれq及びrは0及び1からなる群から独立して選択される整数であり、及び $p+q+r+s$ は1、2、及び3からなる群から選択される整数であり；

40

$X^1$ は、 $C=O$ 、 $CF_2$ 、及び $SO_2$ 、 $PO_2$ からなる群から選択され；

$X^2$ は、 $NR^{13}$ または $(CH_2)_t$ からなる群から選択され、ここでtは0及び1からなる群から選択される整数であり；

Dは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール環からなる群から選択され；

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、H、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意

50

に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか；または $R^2$ 及び $R^3$ は、縮合して5若しくは6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成することができ、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及び $R^{17}$ は、H、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^{14}$ は、H、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択され；

$m$ は、0、1、2、3、及び4からなる群から選択される整数であり；

$n$ は、1、2、3、4、及び5からなる群から選択される整数であり；及び

$m+n$ は、1、2、3、4、及び5からなる群から選択される整数である}。

10

20

30

40

50

## 【0033】

本発明の第二の側面のある態様においては、式中、 $R^1$ は $-X^3-R^{18}$ であり、及び $R^2$ は $-X^4-R^{19}$ であり、ここで

$R^{18}$ 及び $R^{19}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、 $C_1$ - $C_{10}$ アルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキルメチル、 $C_3$ - $C_{10}$ アルケン、 $C_3$ - $C_{10}$ アルキン、アリール、 $C_5$ - $C_{20}$ アルカリール、縮合 $C_5$ - $C_{20}$ アリールまたはアルカリール及び複素環式または縮合環を含む炭化水素鎖からなる群から選択され、そのいずれも任意に置換されていてもよい；

$X^3$ 及び $X^4$ は同一または異なり、結合、 $CR^{20}R^{21}$ 、O、 $NR^{22}$ 、及びSからなる群から選択され；

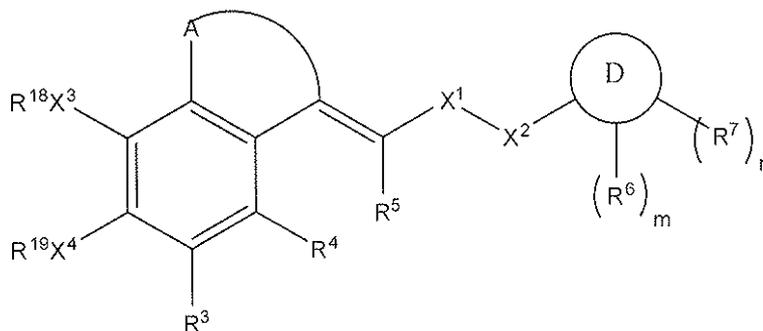
$R^{20}$ 及び $R^{21}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群から選択され；及び

$R^{22}$ は、H、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される。

## 【0034】

本発明は式(IIa)：

【化7】



式 (IIa)

の化合物を提供する。

## 【0035】

本発明の第二の側面のある態様においては、式中、 $R^2$ は $-X^3-R^{18}$ であり、 $R^3$ は $-X^4-R^{19}$ で

10

20

30

40

50

あり、ここで

$R^{18}$ 及び $R^{19}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、 $C_1$ - $C_{10}$ アルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキルメチル、 $C_3$ - $C_{10}$ アルケン、 $C_3$ - $C_{10}$ アルキン、アリール、 $C_5$ - $C_{20}$ アルカリール、縮合 $C_5$ - $C_{20}$ アリールまたはアルカリール及び複素環式または縮合環を含む炭化水素鎖からなる群から選択され、そのいずれも任意に置換されていてもよい；

$X^3$ 及び $X^4$ は同一または異なり、結合、 $CR^{20}R^{21}$ 、O、 $NR^{22}$ 、及びSからなる群から選択され；

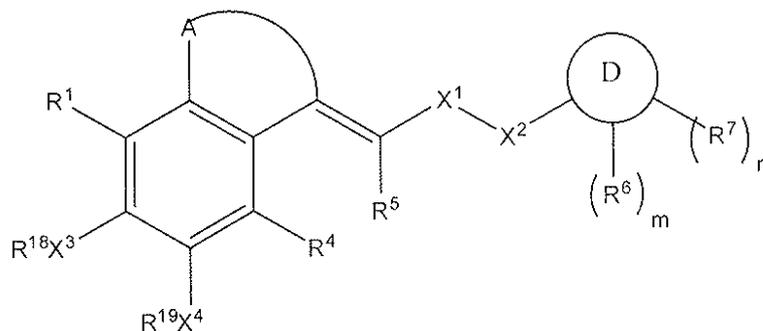
$R^{20}$ 及び $R^{21}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群から選択され；及び

$R^{22}$ はH、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0036】

本発明は式(IIb)：

【化8】



式(IIb)

の化合物を提供する。

【0037】

本発明の第二の側面のある態様においては、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は縮合して5若しくは6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、それぞれは任意に置換されていてもよい。

## 【 0 0 3 8 】

本発明の第二の側面のある態様においては、Dはフェニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>ヘテロアリールからなる群から選択される。

## 【 0 0 3 9 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>5</sup>はH、CN、NO<sub>2</sub>、及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択される。

## 【 0 0 4 0 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>6</sup>はCOOR<sup>14</sup>、COR<sup>14</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、及びSO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>及びSONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>からなる群から選択される。

## 【 0 0 4 1 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>6</sup>はCOOH、CONH<sub>2</sub>、CONHOH、CONHCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SONHCH<sub>3</sub>、及びSON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される。

## 【 0 0 4 2 】

本発明の第二の側面のある態様においては、Dは、フェニル及びC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>ヘテロアリールからなる群から選択され、前記R<sup>6</sup>置換基はX<sup>2</sup>に対してオルトである。

## 【 0 0 4 3 】

本発明の第二の側面のある態様においては、DはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル及びC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、前記R<sup>6</sup>置換基は、X<sup>2</sup>に対してジェミナルまたはビシナルである。

## 【 0 0 4 4 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>7</sup>はH及びハロゲンからなる群から選択される。

## 【 0 0 4 5 】

本発明の第二の側面のある態様においては、X<sup>1</sup>はC=O及びSO<sub>2</sub>からなる群から選択される。

## 【 0 0 4 6 】

本発明の第二の側面のある態様においては、X<sup>2</sup>はNR<sup>13</sup>である。

## 【 0 0 4 7 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>13</sup>はH及び任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルからなる群から選択される。

## 【 0 0 4 8 】

本発明の第二の側面のある態様においては、AはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH=CH、C(O)O、C(O)S、C(O)NR<sup>12</sup>、OC(O)、SC(O)、NR<sup>12</sup>C(O)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH=CHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH=CH、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、NR<sup>12</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>、C(O)OCH<sub>2</sub>、C(O)SCH<sub>2</sub>、C(O)NR<sup>12</sup>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OC(O)、CH<sub>2</sub>SC(O)、及びCH<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>C(O)からなる群から選択される。

## 【 0 0 4 9 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルオキシ及び任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される。

## 【 0 0 5 0 】

本発明の第二の側面のある態様においては、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルオキシはC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>フルオロアルキルオキシである。

## 【 0 0 5 1 】

本発明の第二の側面のある態様においては、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニルオキシはC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニルアルキルオキシである。

## 【 0 0 5 2 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>1</sup>はH<sub>3</sub>CO、F<sub>2</sub>HCF<sub>2</sub>CO、F<sub>2</sub>HCO、F<sub>3</sub>CO、及びC HCCH<sub>2</sub>Oからなる群から選択される。

## 【 0 0 5 3 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>2</sup>はH<sub>3</sub>CO、F<sub>2</sub>HCF<sub>2</sub>CO、F<sub>2</sub>HCO、F<sub>3</sub>CO、及びC

10

20

30

40

50

HCCH<sub>2</sub>Oからなる群から選択される。

【 0 0 5 4 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>3</sup>はH<sub>3</sub>CO、F<sub>2</sub>HCF<sub>2</sub>CO、F<sub>2</sub>HCO、F<sub>3</sub>CO、及びC  
HCCH<sub>2</sub>Oからなる群から選択される。

【 0 0 5 5 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は一緒になってOCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO、OCH<sub>2</sub>C  
H<sub>2</sub>O、OCF<sub>2</sub>O、及びOCH<sub>2</sub>Oからなる群から選択される。

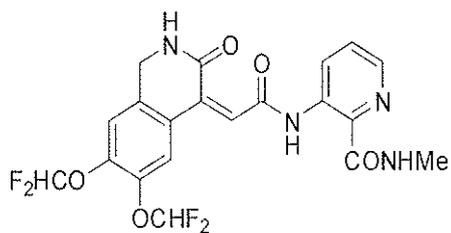
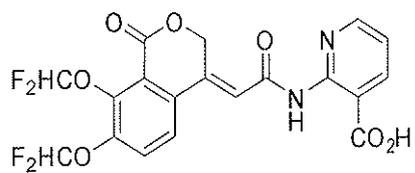
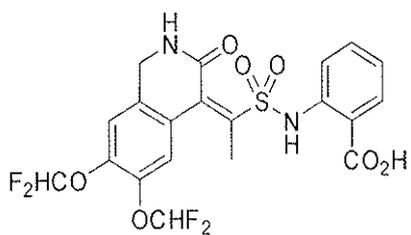
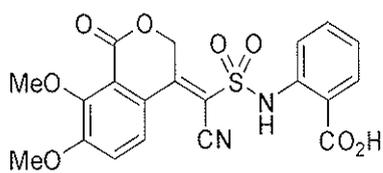
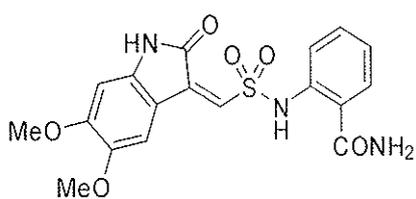
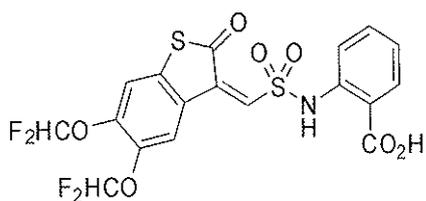
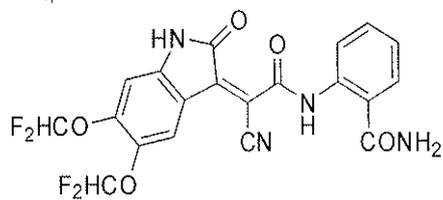
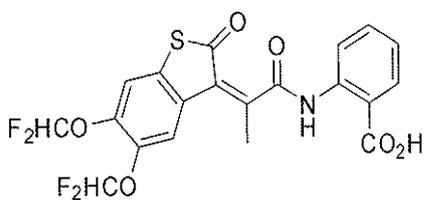
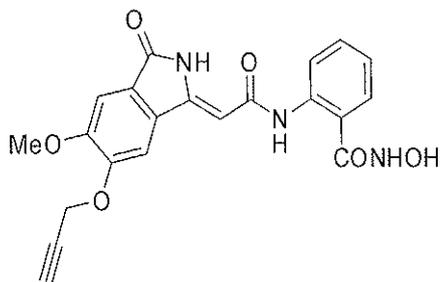
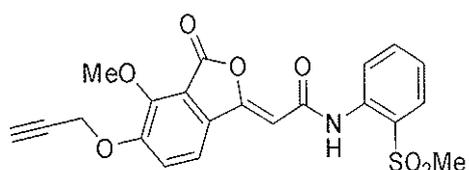
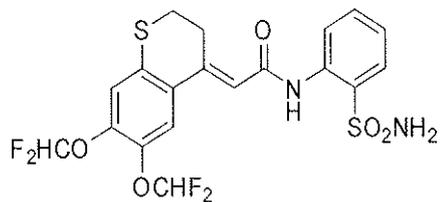
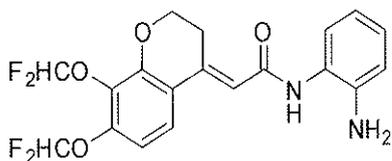
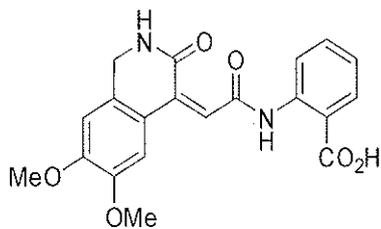
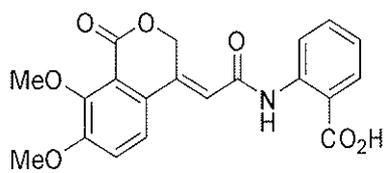
【 0 0 5 6 】

本発明の第二の側面のある態様においては、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は一緒になってOCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO、OCH<sub>2</sub>C  
H<sub>2</sub>O、OCF<sub>2</sub>O、及びOCH<sub>2</sub>Oからなる群から選択される。

【 0 0 5 7 】

本発明の第二の側面のある態様においては、式(II)の化合物は以下の

【化 9】



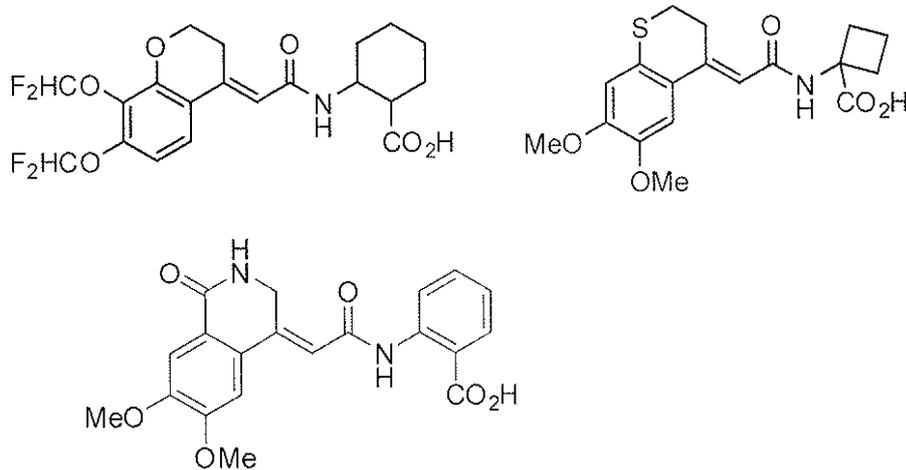
10

20

30

40

## 【化10】



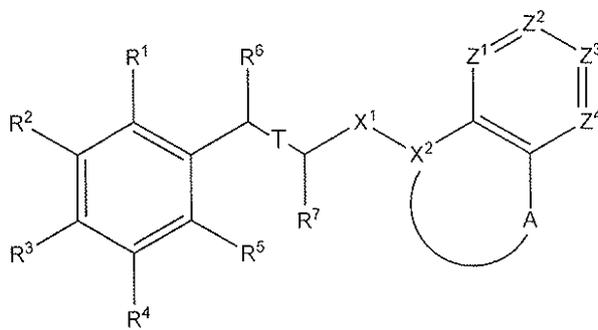
10

またはその医薬的に許容可能な塩またはプロドラッグからなる群から選択される。

## 【0058】

第三の側面において、本発明は式(III)：

## 【化11】



式(III)

20

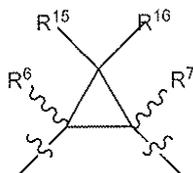
の化合物またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグを提供する：

{式中、

Aは、 $-(CR^9R^{10})_p-(Y)_q-(C(O))_r-(CR^{11}R^{12})_s$ -及び $-(CR^9R^{10})_p-(C(O))_r-(Y)_q-(CR^{11}R^{12})_s$ -からなる群から選択され、ここでYは、O、S、 $NR^{13}$ からなる群から選択され、p及びsはそれぞれ0、1、及び2からなる群から独立して選択される整数であり、q及びrはそれぞれ0及び1からなる群から独立して選択される整数であり、及び $p+q+r+s$ は1、2、及び3からなる群から選択される整数であり；

Tは単結合、二重結合、三重結合及び

## 【化12】



からなる群から選択され；

$X^1$ はC=O、 $CF_2$ または $SO_2$ 、 $PO_2$ からなる群から選択され；

$X^2$ は、 $CR^{17}$ 及びNからなる群から選択され；

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、及び $Z^4$ は $CR^8$ 及びNからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ はH、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、

30

40

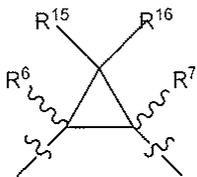
50

任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{18}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $SO_2R^{18}$ 、 $SONR^{19}R^{20}$ 、 $SOR^{18}$ 、 $COR^{18}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{18}$ 、 $CONR^{19}R^{20}$ 、 $NR^{19}COR^{18}$ 、 $NR^{19}COOR^{18}$ 、 $NR^{19}SO_2R^{18}$ 、 $NR^{19}CONR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{19}R^{20}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^2$ 及び $R^3$ は、 $H$ 、 $OH$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{18}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $SO_2R^{18}$ 、 $SONR^{19}R^{20}$ 、 $SOR^{18}$ 、 $COR^{18}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{18}$ 、 $CONR^{19}R^{20}$ 、 $NR^{19}COR^{18}$ 、 $NR^{19}COOR^{18}$ 、 $NR^{19}SO_2R^{18}$ 、 $NR^{19}CONR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{19}R^{20}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか； $R^2$ 及び $R^3$ は縮合して5若しくは6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成することができ、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい；

$R^6$ 及び $R^7$ は、 $T$ が単結合、二重結合または

【化13】



であるときに存在し、 $T$ が三重結合であるときには存在せず、 $R^6$ 及び $R^7$ は $H$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリール、任意に

置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリールオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルアミノ、SR<sup>18</sup>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>、SONR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>、SOR<sup>18</sup>、COR<sup>18</sup>、COOH、COOR<sup>18</sup>、CONR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>、NR<sup>19</sup>COR<sup>18</sup>、NR<sup>19</sup>COOR<sup>18</sup>、NR<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>、NR<sup>19</sup>CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

10

R<sup>13</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>はH、N-保護基、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリール、及び任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R<sup>18</sup>はH、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリール、及び任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリールからなる群から選択され；及び

20

nは0、1、2、3、及び4からなる群から選択される整数である}。

#### 【0059】

本発明の第三の側面のある態様においては、式中、R<sup>2</sup>は-X<sup>3</sup>-R<sup>22</sup>であり、R<sup>3</sup>は-X<sup>4</sup>-R<sup>23</sup>であり、ここで

R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>は同一または異なり、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルメチル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>アルケン、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>アルキン、アリール、C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>アルカリール、縮合C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>アリールまたはアルカリール及び複素環式または縮合環を含む炭化水素鎖からなる群から選択され、そのいずれも任意に置換されていてもよい；

30

X<sup>3</sup>及びX<sup>4</sup>は同一または異なり、結合、CR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、O、NR<sup>26</sup>、及びSからなる群から選択され；

R<sup>24</sup>及びR<sup>25</sup>は同一または異なり、H、ハロゲン、OH、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリール、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリール、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>アリールオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキルアミノ、SR<sup>14</sup>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、SONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、SOR<sup>14</sup>、COR<sup>14</sup>、COOH、COOR<sup>14</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>14</sup>、NR<sup>15</sup>COOR<sup>14</sup>、NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、及びアシルから

40

50

なる群から選択され；及び

$R^{26}$ はH、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0060】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^{22}$ 及び $R^{23}$ は縮合して5若しくは6員のシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい。

10

【0061】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $X^1$ は $C=O$ 及び $SO_2$ からなる群から選択される。

【0062】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $X^2$ はNである。

【0063】

本発明の第三の側面のある態様においては、Aは $CH_2CH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2O$ 、 $CH_2CH_2S$ 、 $CH_2CH_2NR^{13}$ 、 $CH_2CH=CH$ 、 $CH=CHCH_2$ 、 $CH=CHC(O)$ 、 $C(O)CH=CH$ 、 $C=NC(O)$ 、 $CH_2OC(O)$ 、 $C(O)OC(O)$ 、 $CH_2SC(O)$ 、 $C(O)SC(O)$ 、 $C(O)OCH_2$ 、 $C(O)SCH_2$ 、 $C(O)CH_2NR^{13}$ 、 $C(O)CH_2S$ 、 $C(O)CH_2O$ 、 $C(S)CH_2O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH_2O$ 、 $C(O)O$ 、 $CH_2S$ 、 $CH_2NR^{13}$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $SC(O)$ 、 $C(S)O$ 、 $C(O)S$ 、 $C(S)S$ 、 $C(O)NR^{13}$ 、 $C(S)NR^{13}$ からなる群から選択される。

20

【0064】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^2$ 及び $R^3$ は任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシ及び任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される。

【0065】

本発明の第三の側面のある態様においては、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシは $C_1$ - $C_{12}$ フルオロアルキルオキシである。

30

【0066】

本発明の第三の側面のある態様においては、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシは $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルアルキルオキシである。

【0067】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^2$ は $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び $C$  $HCCH_2O$ からなる群から選択される。

【0068】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^3$ は $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び $C$  $HCCH_2O$ からなる群から選択される。

【0069】

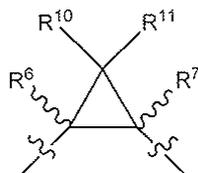
本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって $OCF_2CF_2CO$ 、 $OCH_2C$  $H_2O$ 、 $OCF_2O$ 、及び $OCH_2O$ からなる群から選択される。

40

【0070】

本発明の第三の側面のある態様においては、Tは二重結合及び

## 【化 1 4】



からなる群から選択される。

## 【 0 0 7 1】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^6$ はH及び $C_1$ - $C_6$ アルキルからなる群から選択される。

10

## 【 0 0 7 2】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^7$ はH、CN、 $NO_2$ 及び $C_1$ - $C_6$ アルキルからなる群から選択される。

## 【 0 0 7 3】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^1$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルコキシからなる群から選択される。

## 【 0 0 7 4】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^4$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルコキシからなる群から選択される。

20

## 【 0 0 7 5】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^5$ はHである。

## 【 0 0 7 6】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^8$ はH、ハロゲン、 $COOR^{18}$ 、 $COR^{18}$ 、 $CONR^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{19}R^{20}$ 、 $SO_2R^{18}$ 、及び $SONR^{19}R^{20}$ からなる群から選択される。

## 【 0 0 7 7】

本発明の第三の側面のある態様においては、 $R^8$ はH、ハロゲン、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CONHOH$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SONHCH_3$ 、及び $SON(CH_3)_2$ からなる群から選択される。

## 【 0 0 7 8】

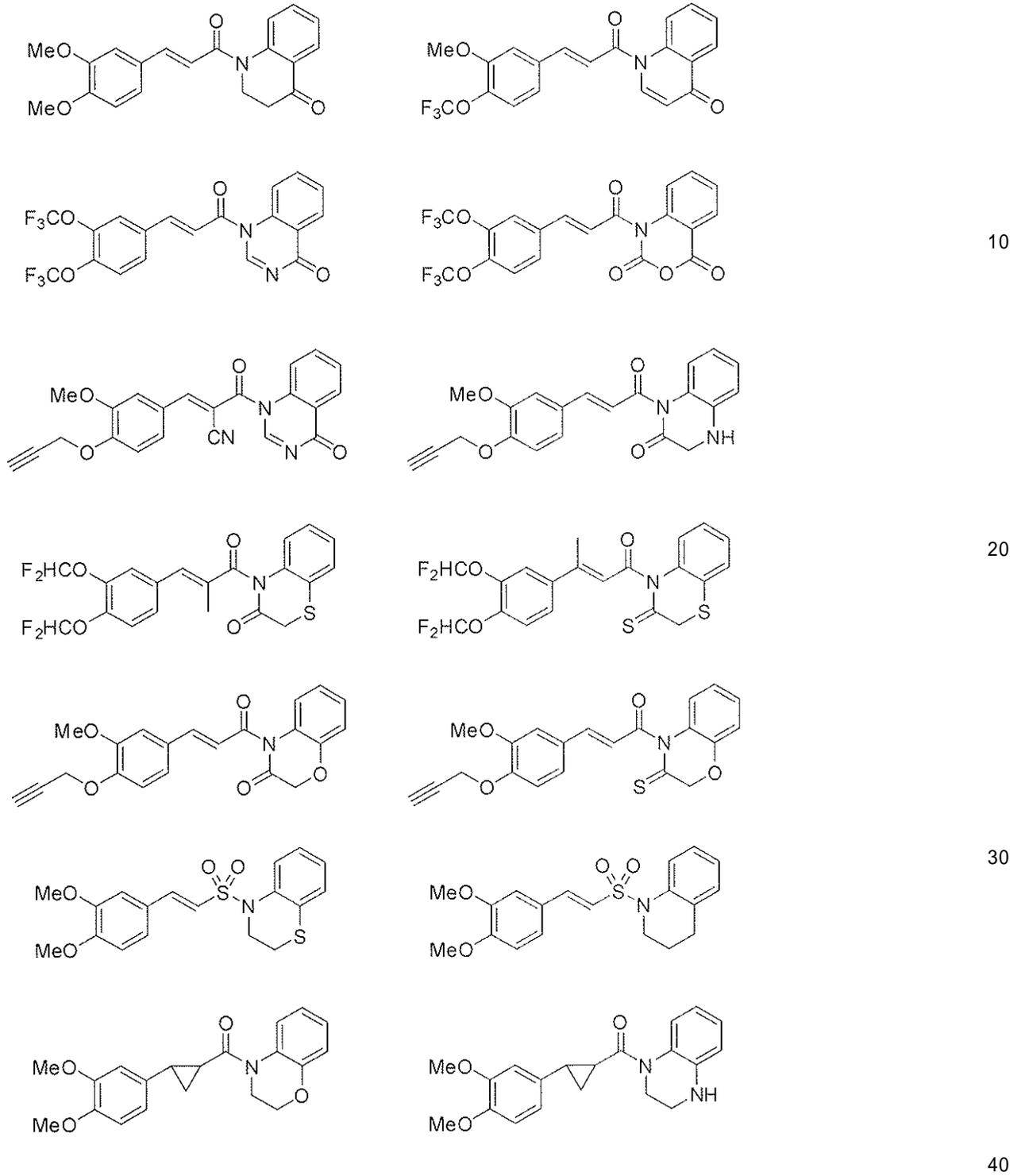
本発明の第三の側面のある態様においては、 $n$ は1である。

30

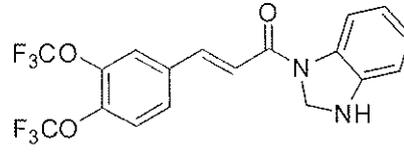
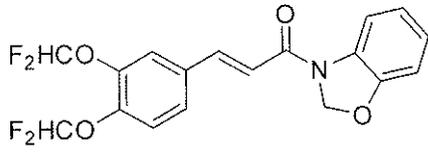
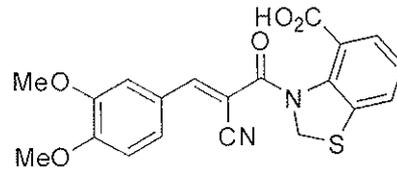
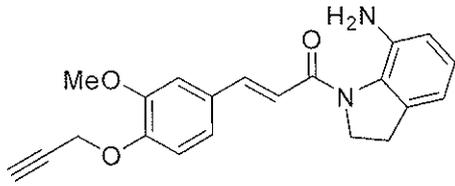
## 【 0 0 7 9】

本発明の第三の側面のある態様においては、式(III)の化合物は、以下の

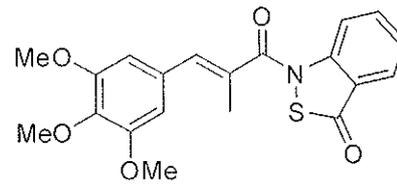
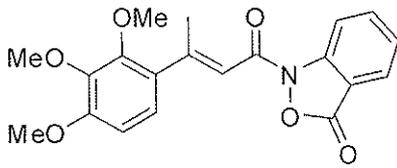
## 【化 15】



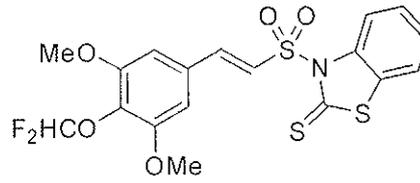
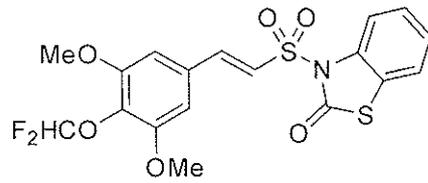
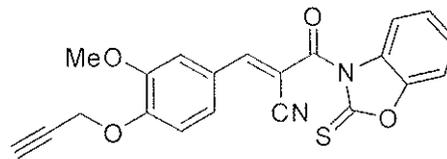
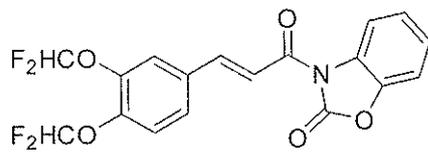
【化 1 6】



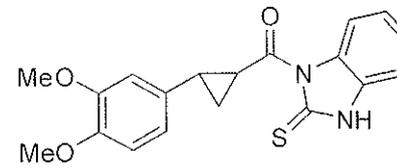
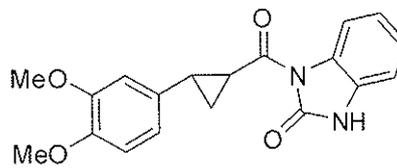
10



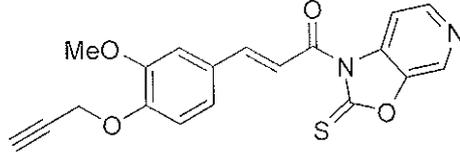
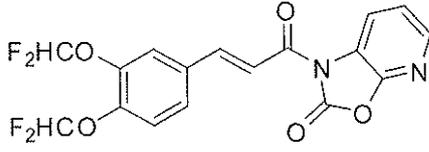
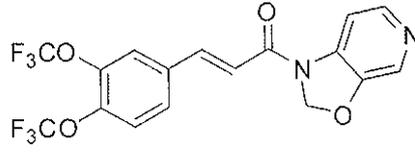
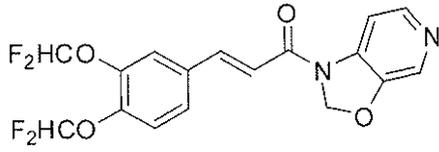
20



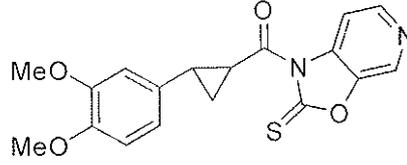
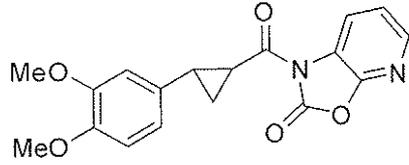
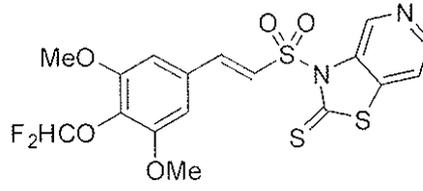
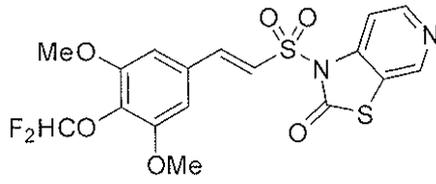
30



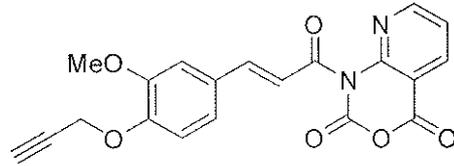
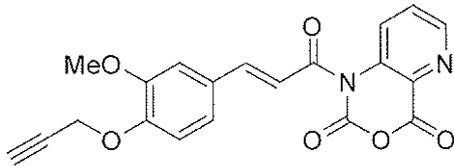
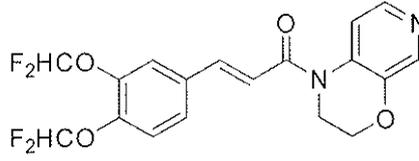
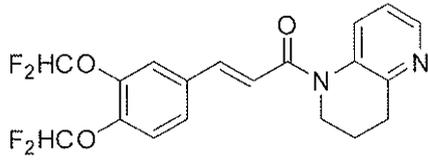
【化 17】



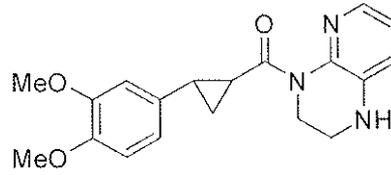
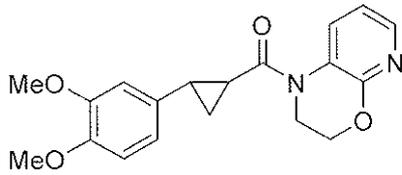
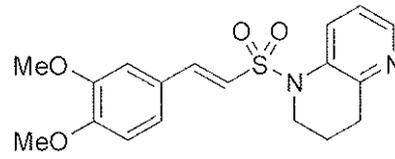
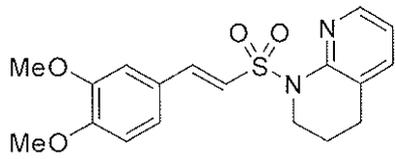
10



20

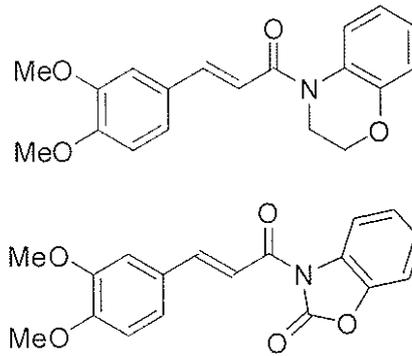
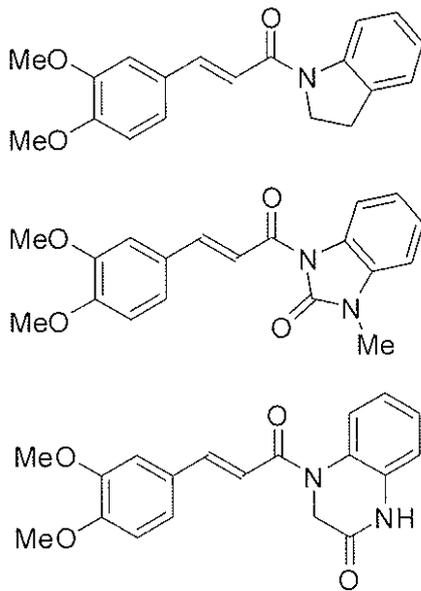


30



40

## 【化18】



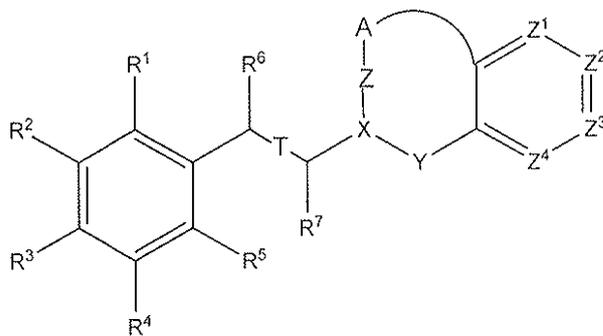
10

## 【0080】

第四の側面において、本発明は式(IV)：

20

## 【化19】



30

式(IV)

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグを提供する：

{ 式中、

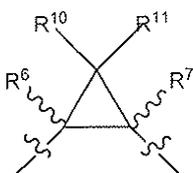
Z-X-Yは、N=C-N、N-C=N、O-C=N、S-C=N、N=C-O、N=C-S、C=C-NH、C=C-O、C=C-S、及びC(O)-C=Nからなる群から選択され；

Aは、結合、SO<sub>2</sub>、C、C=S、C=O、C=NR<sup>9</sup>、及びNR<sup>9</sup>からなる群から選択され；

Tは、結合、二重結合、三重結合、及び

## 【化20】

40



からなる群から選択され；

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、及びZ<sup>4</sup>はCR<sup>8</sup>及びNからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、及びR<sup>11</sup>は、H、ハロゲン、OH、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>アルケニル、任意に置

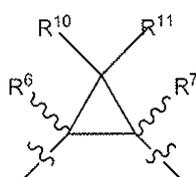
50

換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{12}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $SONR^{13}R^{14}$ 、 $SOR^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COR^{12}$ 、 $NR^{13}COOR^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^2$ 及び $R^3$ は、 $H$ 、 $OH$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{12}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $SONR^{13}R^{14}$ 、 $SOR^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COR^{12}$ 、 $NR^{13}COOR^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか；または $R^2$ 及び $R^3$ は縮合して5若しくは6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成することができ、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい；

$R^6$ 及び $R^7$ は、 $T$ が単結合、二重結合または

【化 2 1】



であるときに存在し、 $T$ が三重結合であるときには存在せず、 $R^6$ 及び $R^7$ は $H$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケ

10

20

30

40

50

ニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{12}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $SONR^{13}R^{14}$ 、 $SOR^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COR^{12}$ 、 $NR^{13}COOR^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^9$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、及び $R^{15}$ はH、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^{12}$ はH、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択され；及び

$n$ は、0、1、2、3、及び4からなる群から選択される整数である}。

#### 【0081】

本発明の第四の側面のある態様においては、式中、 $R^2$ は $-X^2-R^{16}$ であり、 $R^3$ は $-X^3-R^{17}$ であり、ここで

$R^{16}$ 及び $R^{17}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、 $C_1-C_{10}$ アルキル、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキルメチル、 $C_3-C_{10}$ アルケン、 $C_3-C_{10}$ アルキン、アリール、 $C_5-C_{20}$ アルカリール、縮合 $C_5-C_{20}$ アリールまたはアルカリール及び複素環式または縮合環を含む炭化水素鎖からなる群から選択され、そのいずれも任意に置換されていてもよい；

$X^2$ 及び $X^3$ は同一または異なり、結合、 $CR^{18}R^{19}$ 、O、 $NR^{20}$ 、及びSからなる群から選択され；

$R^{18}$ 及び $R^{19}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2-C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3-C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6-C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1-C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{12}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $SONR^{13}R^{14}$ 、 $SOR^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COR^{12}$ 、 $NR^{13}COOR^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、及びアシルからなる群から選択され；及び

10

20

30

40

50

$R^{20}$ はH、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される。

## 【0082】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^{16}$ 及び $R^{17}$ は縮合して5若しくは6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい。

10

## 【0083】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^2$ 及び $R^3$ は任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシ及び任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される。

## 【0084】

本発明の第四の側面のある態様においては、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシは $C_1$ - $C_{12}$ フルオロアルキルオキシである。

## 【0085】

本発明の第四の側面のある態様においては、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシは $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルアルキルオキシである。

20

## 【0086】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^2$ は $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び $CCCH_2O$ からなる群から選択される。

## 【0087】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^3$ は $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び $CCCH_2O$ からなる群から選択される。

## 【0088】

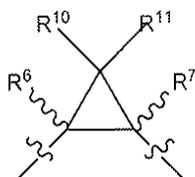
本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって $OCF_2CF_2CO$ 、 $OCH_2CH_2O$ 、 $OCF_2O$ 、及び $OCH_2O$ からなる群から選択される。

30

## 【0089】

本発明の第四の側面のある態様においては、Tは二重結合及び

## 【化22】



からなる群から選択される。

40

## 【0090】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^6$ はH及び $C_1$ - $C_6$ アルキルからなる群から選択される。

## 【0091】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^7$ はH、CN、 $NO_2$ 、及び $C_1$ - $C_6$ アルキルからなる群から選択される。

## 【0092】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^1$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルコキシからなる群から選択される。

## 【0093】

50

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^4$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルコキシからなる群から選択される。

【0094】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^5$ はHである。

【0095】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^8$ はH、ハロゲン、 $COOR^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $CONR^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、及び $SONR^{13}R^{14}$ からなる群から選択される。

【0096】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^8$ はH、ハロゲン、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHOH$ 、 $CONHCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SONHCH_3$ 、及び $SON(CH_3)_2$ からなる群から選択される。

10

【0097】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $n$ は1である。

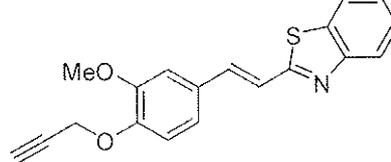
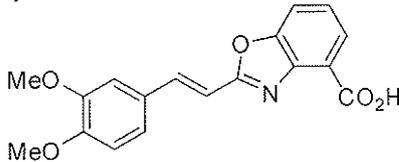
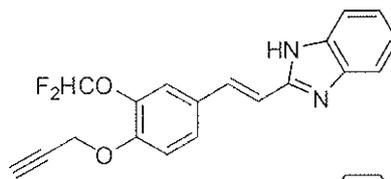
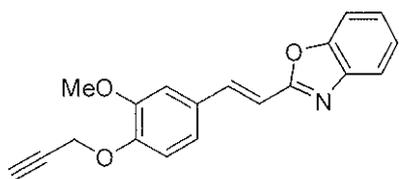
【0098】

本発明の第四の側面のある態様においては、 $R^8$ 基はY基に対してオルトの位置である。

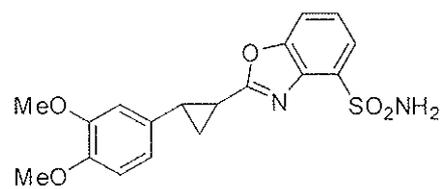
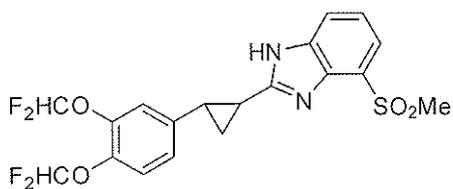
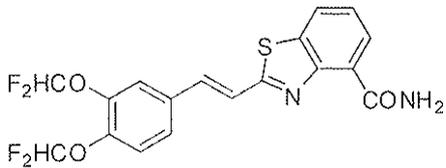
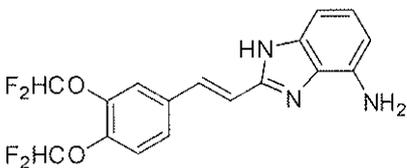
【0099】

本発明の第四の側面のある態様においては、式(IV)の化合物は、以下の

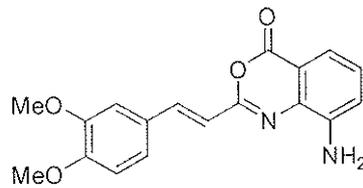
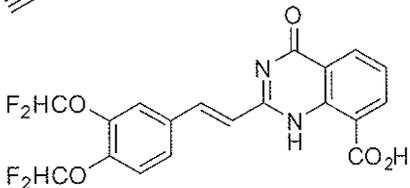
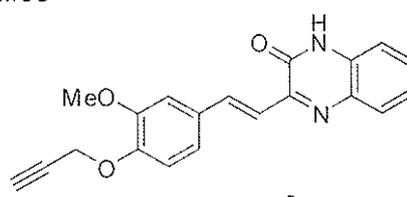
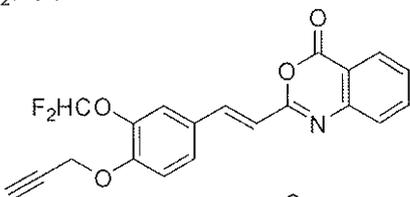
【化 2 3】



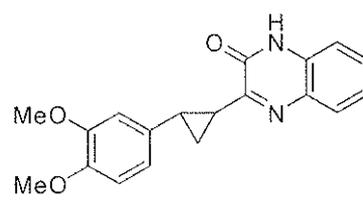
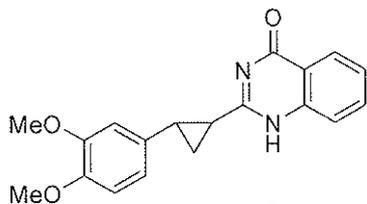
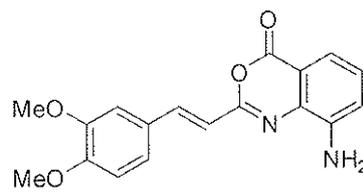
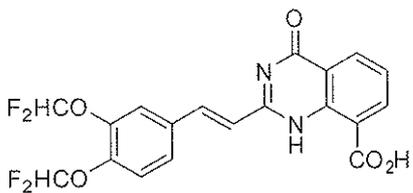
10



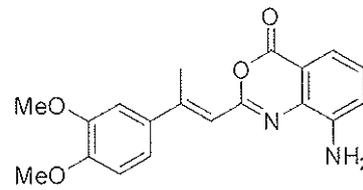
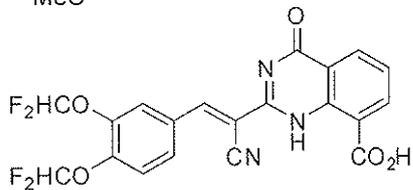
20



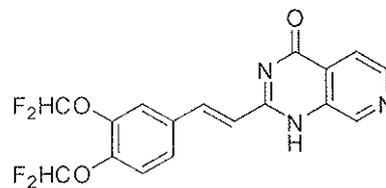
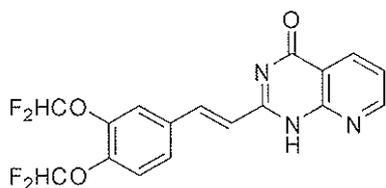
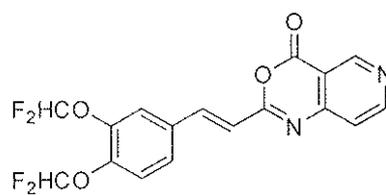
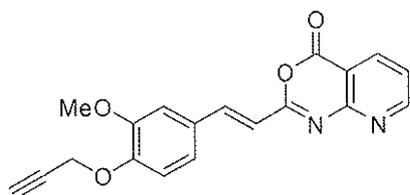
30



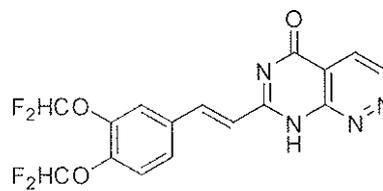
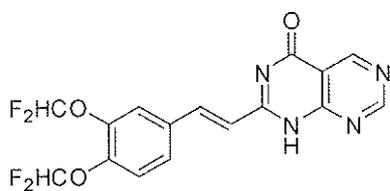
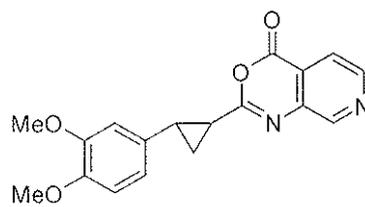
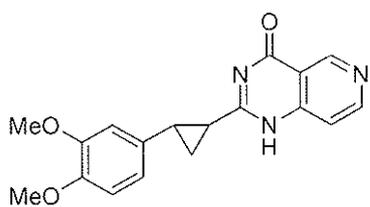
40



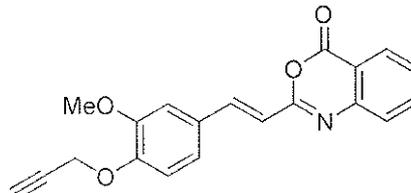
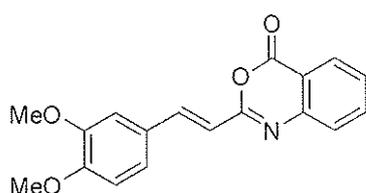
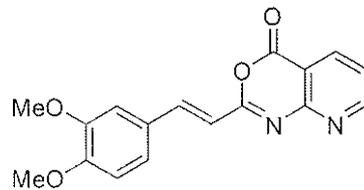
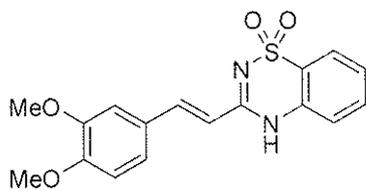
【化24】



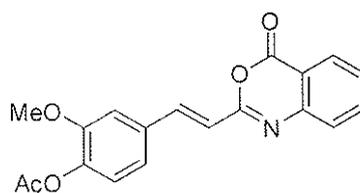
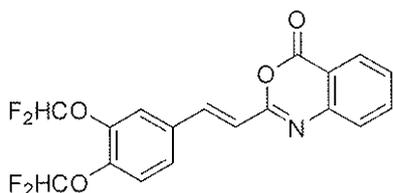
10



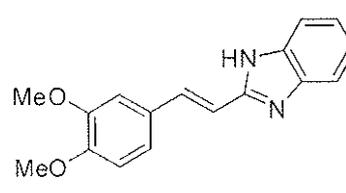
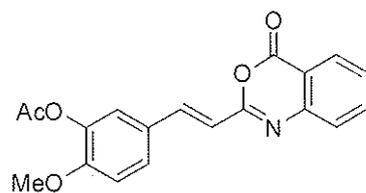
20



30



40



またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグからなる群から選択される。

【0100】

本発明は、本発明の上記第一、第二、第三または第四の側面のいずれかの化合物と、医薬的に許容可能な希釈剤、賦形剤またはキャリアを含む医薬組成物も提供する。

【0101】

50

本発明はまた、線維症に関連する疾患または症状を治療する方法であって、本発明の上記第一、第二、第三または第四の側面のいずれかの化合物の治療的有効量をかかるとともに治療に必要な被験者に投与することを含む、前記方法を提供する。前記疾患または症状は、線維性皮膚疾患(fibrotic skin disorder)、肺病、心臓疾患及び腎臓病からなる群から選択されることができる。

【0102】

本発明はまた、炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療法であって、本発明の上記第一、第二、第三または第四の側面のいずれかの化合物の治療的有効量をかかるとともに治療に必要な被験者に投与することを含む、前記方法を提供する。

10

【0103】

本発明はまた、被験者において線維症を抑制する方法であって、本発明の上記第一、第二、第三または第四の側面のいずれかの化合物の治療的有効量を前記被験者に投与することを含む、前記方法を提供する。

【0104】

本発明はまた、線維症を抑制するための本発明の上記第一、第二、第三または第四の側面のいずれかの化合物の使用を提供する。

【0105】

本発明はまた、線維症に関連する疾患または症状の治療における本発明の上記第一、第二、第三または第四の側面のいずれかの化合物の使用を提供する。

20

【0106】

本発明はまた、炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療における本発明の上記第一、第二、第三または第四の側面のいずれかの化合物の使用を提供する。

【0107】

本発明はまた、線維症に関連する疾患または症状の治療用薬剤の製造における本発明の上記第一、第二、第三または第四の側面のいずれかの化合物の使用を提供する。

【0108】

本発明はまた、炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療用薬剤の製造における本発明の上記第一、第二、第三または第四の側面のいずれかの化合物の使用を提供する。

30

【図面の簡単な説明】

【0109】

【図1】10 µM、30 µM及び100 µM(SEM)における化合物FT98によるTGF- 刺激プロリン取り込みの平均%阻害を示すグラフである。

【図2】10 µM、30 µM及び100 µM(SEM)における化合物FT108によるTGF- 刺激プロリン取り込みの平均%阻害を示すグラフである。

【図3】10 µM、30 µM及び100 µM(SEM)における化合物FT109によるTGF- 刺激プロリン取り込みの平均%阻害を示すグラフである。

【図4】10 µM、30 µM及び100 µM(SEM)における化合物FT113によるTGF- 刺激プロリン取り込みの平均%阻害を示すグラフである。

40

【図5】10 µM、30 µM及び100 µM(SEM)における化合物FT121によるTGF- 刺激プロリン取り込みの平均%阻害を示すグラフである。

【図6】10 µM、30 µM及び100 µM(SEM)における化合物FT122によるTGF- 刺激プロリン取り込みの平均%阻害を示すグラフである。

【図7】10 µM、30 µM及び100 µM(SEM)における化合物FT126によるTGF- 刺激プロリン取り込みの平均%阻害を示すグラフである。

【図8】10 µM、30 µM及び100 µM(SEM)における化合物FT128によるTGF- 刺激プロリン取り込みの平均%阻害を示すグラフである。

【図9】10 µM、30 µM及び100 µM(SEM)における化合物FT129によるTGF- 刺激プロリン取

50

り込みの平均%阻害を示すグラフである。

【図10】10 μM、30 μM及び100 μM(SEM)における化合物FT130によるTGF- 刺激プロリン取り込みの平均%阻害を示すグラフである。

【図11】10 μM、30 μM及び100 μM(SEM)における化合物FT132によるTGF- 刺激プロリン取り込みの平均%阻害を示すグラフである。100%を超える平均%阻害は、図5、6及び9において細胞ストレスまたは死を表す。

【発明を実施するための形態】

【0110】

本明細書において、当業者によく知られる多くの用語を使用する。明確にするために、多くの用語を定義する。

10

【0111】

本明細書中で使用するように、「非置換(置換されていない: unsubstituted)」なる用語は、置換基がまったくないか、唯一の置換基が水素であることを意味する。

【0112】

本明細書中で使用される「任意に置換されていてもよい(optionally substituted)」なる用語は、その基が一つ以上の水素でない置換基で(縮合多環式系を形成するために)さらに置換されていても融合されていてもよいし、またはさらに置換も融合もされていないことを意味する。特定の態様では、置換基は、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコキシヘテロシクロアルキル、アルコキシアリール、アルコキシヘテロアリール、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アミノスルフィニルアミノアルキル、-COOH、-COR<sup>11</sup>、-C(O)OR<sup>11</sup>、CONHR<sup>11</sup>、NHCOR<sup>11</sup>、NHCOOR<sup>11</sup>、NHCONHR<sup>11</sup>、C(=NOH)R<sup>11</sup>、-SH、-SR<sup>11</sup>、-OR<sup>11</sup>及びアシルからなる群から独立して選択される一つ以上の基である。

20

30

【0113】

基または基の一部としての「アルキル」は、他に記載しない限り、直鎖若しくは分岐脂肪族炭化水素基、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>アルキル、より好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、最も好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>を意味する。好適な直鎖若しくは分岐C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル置換基としては、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ヘキシルなどが挙げられる。前記基は末端基または橋架基であってもよい。

40

【0114】

「アルキルアミノ」としては、他に特記しない限り、モノ-アルキルアミノ及びジアルキルアミノが挙げられる。「モノ-アルキルアミノ」は、アルキルが上記定義の通りである-NH-アルキル基を意味する。「ジアルキルアミノ」は、それぞれのアルキルが同一または異なり、それぞれアルキルに関して上記定義の通りである-N(アルキル)<sub>2</sub>基を意味する。アルキル基は好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基である。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

50

## 【 0 1 1 5 】

「アリールアミノ」としては、他に特記しない限り、モノ-アリールアミノ及びジ-アリールアミノのいずれをも含む。式：アリールNH-(式中、アリールは本明細書中で定義の通りである)の基を意味する。ジアリールアミノは、式：(アリール)<sub>2</sub>N-(式中、各アリールは同一または異なり、それぞれアリールに関して定義したとおりである)の基を意味する。前記基は末端基または橋架基であってもよい。

## 【 0 1 1 6 】

「アシル」は、アルキル-CO-基(式中、アルキルは本明細書中に定義の通りである)を意味する。アシルの例としては、アセチル及びベンゾイルが挙げられる。アルキル基は好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基である。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

10

## 【 0 1 1 7 】

基として、または基の一部としての「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む脂肪族炭化水素基を意味し、これは好ましくは直鎖に2~14個の炭素原子、2~12個の炭素原子、最も好ましくは直鎖に2~6個の炭素原子をもつ、直鎖または分岐であってもよい。前記基は、直鎖に複数の二重結合を含むことができ、それぞれの幾何学的位置は独立してEまたはZである。例示的なアルケニル基としては、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル及びノネニルが挙げられるが、これらに限定されない。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

## 【 0 1 1 8 】

「アルコキシ」は、-O-アルキル(式中、アルキルは本明細書に定義の通りである)をさす。好ましくは、前記アルコキシはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシである。例としては、メトキシ及びエトキシが挙げられるが、これらに限定されない。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

20

## 【 0 1 1 9 】

「アルケニルオキシ」は、-O-アルケニル基(式中、アルケニルは本明細書に定義の通りである)をさす。好ましいアルケニルオキシ基はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルオキシ基である。前記基は末端基または橋架基であってもよい。

## 【 0 1 2 0 】

「アルキニルオキシ」は、-O-アルキニル基(式中、アルキニルは本明細書に定義の通りである)をさす。好ましいアルキニルオキシ基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキニルオキシ基である。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

30

## 【 0 1 2 1 】

「アルコキシカルボニル」は、-C(O)-O-アルキル基(式中、アルキルは本明細書に定義の通りである)をさす。前記アルキル基は好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基である。例としてはメトキシカルボニル及びエトキシカルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

## 【 0 1 2 2 】

「アルキルスルフィニル」は、-S(O)-アルキル基(式中、アルキルは上記定義の通りである)をさす。前記アルキル基は好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基である。例示的なアルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル及びエチルスルフィニルが挙げられるが、これらに限定されない。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

40

## 【 0 1 2 3 】

「アルキルスルホニル」は-S(O)<sub>2</sub>-アルキル基(式中、アルキルは上記定義の通りである)をさす。前記アルキル基は好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基である。例としては、メチルスルホニル及びエチルスルホニルが挙げられるが、これらに限定されない。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

## 【 0 1 2 4 】

基または基の一部としての「アルキニル」は、炭素-炭素三重結合を含む脂肪族炭化水素基を意味し、これは好ましくは直鎖に2~14個の炭素原子、より好ましくは2~12個の炭素原子、より好ましくは2~6個の炭素原子をもつ直鎖または分岐であってもよい。例示的

50

な構造としては、エチニル及びプロピニルが挙げられるが、これらに限定されない。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

【0125】

「アルキルアミノカルボニル」は、アルキルアミノ-カルボニル基(式中、アルキルアミノは上記定義の通りである)をさす。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

【0126】

「シクロアルキル」は、他に特記しない限り、好ましくは一つの環当たり3~9個の炭素を含む、飽和または部分的に飽和した、単環式または縮合若しくはスピロ多環式、炭素環、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどをさす。これは、単環式系、たとえばシクロプロピル及びシクロヘキシル、二環式系、たとえば

10

【0127】

「シクロアルケニル」は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を含み、好ましくは一つの環当たり5~10個の炭素原子を持つ非芳香族単環式または多環式環系を意味する。例示的な単環式シクロアルケニル環としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニルが挙げられる。前記シクロアルケニル基は一つ以上の置換基で置換されていてよい。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

【0128】

アルキル及びシクロアルキル置換基の上記議論は、他の置換基のアルキル部分、たとえばアルコキシ、アルキルアミン、アルキルケトン、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、アルキルスルホニル及びアルキルエステル置換基などに適用されるが、これらに限定されない。

20

【0129】

「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル-アルキル基(ここで、前記シクロアルキル及びアルキル部分は既に記載されている)を意味する。例示的なモノシクロアルキルアルキル基としては、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル及びシクロヘプチルメチルが挙げられる。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

【0130】

「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表す。

30

【0131】

「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1つの環に窒素、硫黄、酸素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1~3個のヘテロ原子を含む、飽和または部分飽和の単環式、二環式、または多環式環をさす。それぞれの環は、好ましくは3~10員であり、より好ましくは4~7員である。好適なヘテロシクロアルキル置換基の例としては、ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフラニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、1,3-ジアゼパン、1,4-ジアゼパン、1,4-オキサゼパン及び1,4-オキサチアパンが挙げられる。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

【0132】

「ヘテロシクロアルケニル」は、上記の通りであるが、少なくとも一つの二重結合を含むヘテロシクロアルキルをさす。前記基は末端基または橋架基であってもよい。

40

【0133】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロシクロアルキル-アルキル基(式中、前記ヘテロシクロアルキル及びアルキル部分は先に記載の通りである)をさす。例示的なヘテロシクロアルキルアルキル基としては、(2-テトラヒドロフリル)メチル、(2-テトラヒドロチオフラニル)メチルが挙げられる。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

【0134】

「ヘテロアルキル」は、その一つ以上がS、O、P及びNから選択されるヘテロ原子で置換された、鎖の中に好ましくは2~14個の炭素原子、より好ましくは2~10個の炭素原子をも

50

つ直鎖または分岐鎖アルキル基をさす。例示的なヘテロアルキルとしては、アルキルエーテル類、二級及び三級アルキルアミン類、アミド、アルキルスルフィドなどが挙げられる。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。本明細書中で使用するように、橋架基の文脈で使用する場合、直鎖(normal chain)は、橋架基の二つの末端部分を連結している原子のまっすぐな鎖(direct chain)をさす。

【0135】

基または基の一部としての「アリール」は、(i)好ましくは1つの環当たり5~12個の原子をもつ、任意に置換されていてもよい単環式、または縮合多環式、芳香族炭素環(全てが炭素である環原子をもつ環構造)を意味する。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル；(ii)任意に置換されていてもよい部分飽和二環式芳香族炭素環部分(ここでフェニル及びC<sub>5-7</sub>シクロアルキルまたはC<sub>5-7</sub>シクロアルケニル基は一緒に縮合して、環式構造、たとえばテトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルを形成する)が挙げられる。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

10

【0136】

「アリールアルケニル」は、アリールアルケニル基(ここで、前記アリール及びアルケニルは先に記載の通りである)を意味する。例示的なアリールアルケニル基としてはフェニルアリルが挙げられる。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

【0137】

「アリールアルキル」は、アリールアルキル基(ここで、前記アリール及びアルキル部分は先に記載の通りである)を意味する。好ましいアリールアルキル基は、C<sub>1-5</sub>アルキル部分を含む。例示的なアリール-アルキル基としては、ベンジル、フェネチル及びナフテレンメチルが挙げられる。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

20

【0138】

単独または基の部分としての「ヘテロアリール」は、芳香環に環原子として一つ以上のヘテロ原子をもち、環原子の残りは炭素原子である芳香環(好ましくは5若しくは6員の芳香環)を含む基をさす。好適なヘテロ原子としては、窒素、酸素及び硫黄が挙げられる。ヘテロアリールの例としては、チオフエン、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、シンノリン、カルバゾール、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、オキサゾール、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、2-、3-若しくは4-ピリジル、2-、3-、4-、5-、若しくは8-キノリル、1-、3-、4-、若しくは5-イソキノリニル、1-、2-、若しくは3-インドリル及び2-、若しくは3-チエニルが挙げられる。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

30

【0139】

「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール-アルキル基(ここで前記ヘテロアリール及びアルキル部分は先に記載の通りである)を意味する。好ましいヘテロアリールアルキル基は低級アルキル部分を含む。例示的なヘテロアリールアルキル基としてはピリジルメチルが挙げられる。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

40

【0140】

他に特記しない限り、基としての「低級アルキル」は、鎖に1~6個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素をもつ直鎖または分岐であってもよい脂肪族炭化水素基を意味し、たとえばメチル、エチル、プロピル(n-プロピル若しくはイソプロピル)またはブチル(n-ブチル、イソブチルまたは三級-ブチル)である。前記基は末端基でも橋架基であってもよい。

【0141】

当業者には理解されるように、式(I)、(II)、(III)及び(IV)の化合物の合成を通して、化合物の他の官能基を反応させる間に、反応性のアミノまたはカルボキシル官能基を可逆

50

的に保護するために、アミノ基及び/またはカルボキシル基について保護基を使用することが必要である場合がある。そのような場合、式(I)、(II)、(III)及び(IV)の化合物の遊離アミノ基及び/または遊離カルボキシル基は、アミノ基の脱保護に続いて酸部分を脱保護するか、またはその逆(酸保護の脱保護に続いてアミノ基を脱保護する)のいずれかにより遊離させることができる。

【0142】

使用し得る好適なアミノ保護基の例としては、ホルミル、トリチル、フタルイミド、トリクロロアセチル、クロロアセチル、プロモアセチル、ヨードアセチル、及びウレタン型のブロック基)、たとえばベンジルオキシカルボニル(CBz)、4-フェニルベンジルオキシカルボニル、2-メチルベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-フルオロベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、3-クロロベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、3-プロモベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-シアノベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル(tBoc)、2-(4-キセニル)-イソプロポキシカルボニル、1,1-ジフェニルエト-1-イルオキシカルボニル、1,1-ジフェニルプロプ-1-イルオキシカルボニル、2-フェニルプロプ-2-イルオキシカルボニル、2-(p-トルイル)-プロプ-2-イルオキシカルボニル、シクロペンタニルオキシカルボニル、1-メチルシクロペンタニルオキシカルボニル、シクロヘキサニルオキシカルボニル、1-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-(4-トルイルスルホノ)-エトキシカルボニル、2-(メチルスルホノ)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスフィノ)-エトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル(FMOC)、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1-(トリメチルシリルメチル)プロプ-1-エニルオキシカルボニル、5-ベンゾイソキサリルメトキシカルボニル、4-アセトキシベンジルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-エチニル-2-プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、4-(デシクロキシ)ベンジルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、1-ピペリジルオキシカルボニルなど；ベンゾイルメチルスルホノ基、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィンオキシドなどが挙げられる。誘導体形成されたアミノ基が続く(単数または複数の)反応条件に合っていて、他の(単数または複数の)保護基を含む分子の残りの部分を実質的に阻害することなく必要に応じて選択的に除去することができる限り、実際に使用されるアミノ保護基は重要ではない。好ましいアミノ保護基は、t-ブトキシカルボニル(Boc)、及びベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。これらの基のさらなる例は、以下の文献に知見される：Greene, T. W. 及びWuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版；Wiley-Interscience：1991年；第7章；McOmie, J. F. W. (編)、*Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973年；及びKocienski, P. J., *Protecting Groups*, 第二版, Theime Medical Pub., 2000年。

【0143】

使用しうるカルボキシル保護基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、p-ニトロベンジル、p-メチルベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、ベンズヒドリル、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル、2,2',4,4'-テトラメトキシベンズヒドリル、t-ブチル、t-アミル、トリチル、4-メトキシトリチル、4,4'-ジメトキシトリチル、4,4,'4"-トリメトキシトリチル、2-フェニルプロプ-2-イル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、フェナシル、2,2,2-トリクロロエチル、-(ジ(n-ブチル)メチルシリル)エチル、p-トルエンスルホノエチル、4-ニトロベンジルスルホノエチル、アリル、シンナミル、1-(トリメチルシリルメチル)プロプ-1-エン-3-イルなどが挙げられる。好ましいカルボニル保護基はメチル及びt-ブチルである。これらの基のさらなる例は、以下のものに知見される：Greene, T. W. 及びWuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版；W

10

20

30

40

50

iley-Interscience : 1991年 ; McOmie , J.F.W.(編) , Protective Groups in Organic Chemistry , Plenum Press , 1973年 ; 及びKocienski , P.J. , Protecting Groups、第二版、Theime Medical Pub. , 2000年。

【 0 1 4 4 】

式(I)、(II)、(III)及び(IV)の化合物の群には、異性体形、たとえばジアステレオ異性体、エナンチオマー、互変異性体及び幾何異性体、「E」若しくは「Z」立体配置異性体またはEとZ異性体の混合物として含まれると理解される。ジアステレオ異性体、エナンチオマー及び幾何異性体などの異性体は、物理的及び/または化学的方法により、及び当業者により分離することができるという理解される。

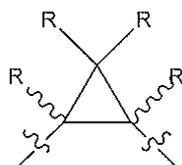
【 0 1 4 5 】

開示された態様の化合物の幾つかは、単一の立体異性体、ラセミ化合物、及び/またはエナンチオマー及び/またはジアステレオマーの混合物として存在することができる。かかる単一立体異性体、ラセミ化合物及びその混合物は、本明細書の範囲内に含まれるものであり、請求されている。

【 0 1 4 6 】

開示の態様の化合物の幾つかは、一般式：

【化 2 5】



をもつ置換シクロプロパン類である。示された構造は、ジアステレオ異性体及びエナンチオマーを含むシクロプロパンの異性体を含むものとする。

【 0 1 4 7 】

さらに式(I)~(IV)は、必要に応じ、化合物の溶媒和形並びに非溶媒和形を含めるものとする。従って、それぞれの式は、水和化形並びに非水和形(non-hydrated form)を含む、表示の構造をもつ化合物を包含する。

【 0 1 4 8 】

式(I)~(IV)の化合物に加えて、種々の態様の化合物としては、医薬的に許容可能な塩、プロドラッグ、N-オキシド及びかかる化合物の活性代謝産物、並びにかかる活性代謝産物の医薬的に許容可能な塩が挙げられる。

【 0 1 4 9 】

「医薬的に許容可能な塩」なる用語は、上記定義の化合物の所望の生物学的活性を保持する塩をさし、医薬的に許容可能な酸付加塩及び塩基付加塩を包含する。式(I)~(IV)の化合物の好適な医薬的に許容可能な酸付加塩は、無機酸または有機酸から製造することができる。かかる無機酸の例としては、塩酸、硫酸及びリン酸がある。好適な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、複素環式カルボン酸並びに、有機酸のスルホン種から選択され、その例は、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸である。式(I)~(IV)の化合物の好適な医薬的に許容可能な塩基付加塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム及び亜鉛から製造された金属塩、並びに塩素、ジエタノールアミン、モルホリンなどの有機塩基から製造した有機塩が挙げられる。有機塩の他の例としては、アンモニウム塩、四級塩、たとえばテトラメチルアンモニウム塩；アミノ酸付加塩、たとえばグリシン及びアルギニンとの塩がある。医薬的に許容可能な塩の追加情報は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第19版、Mack Publishing Co. , Easton, PA 1995年に知見することができる。固体である薬剤の場合には、当業者は本発明の化合物、薬剤及び塩は様々な結晶または多形で存在することができ、これらは全て本発明及び規定された式の範囲内に含まれるもの

10

20

30

40

50

と理解される。

【0150】

「プロドラッグ」は、代謝(たとえば加水分解、還元または酸化)によりインビボで式(I)~(IV)の化合物に転換可能である化合物を意味する。たとえば、ヒドロキシル基を含む式(I)~(IV)の化合物のエステルプロドラッグは、インビボ加水分解により親分子に転換可能である。ヒドロキシル基を含む式(I)~(IV)の化合物の好適なエステルとしては、たとえば酢酸エステル(アセテート)、クエン酸エステル、乳酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス-ヒドロキシナフトエート、ゲンチジン酸エステル、イソチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル及びキナ酸エステルがある。別の例として、カルボキシ基を含む式(I)~(IV)の化合物のエステルプロドラッグは、インビボ加水分解により親分子に転換可能である。(エステルプロドラッグの例は、F.J.Leinweber、Drug Metab.Res.,18巻:379頁,1987年に記載されているものがある)。

10

【0151】

「治療する(treating)」、「治療する(treat)」、または「治療(treatment)」なる用語は、一般に、一度症状が定まったら、その病名のついた症状の改善または除去をさす。「予防」は通常、症状をみちびきうる病名のついた症状またはプロセスの開始を予防(「一次」予防)、または症状の兆候の再発を予防するための治療をさす。

20

【0152】

「被験者(subject)」なる用語は、通常、これらに限定されないが、マウス、モルモット、ブタ、犬、馬、またはヒトなどの任意の温血動物をさす。一態様において、前記被験者はヒトである。

【0153】

「治療的有効量」または「有効量」は、有益なまたは所望の臨床結果を得るのに十分な量である。有効量は、一回以上の投与で投与することができる。有効量は通常、病状の進行を緩和、改善、安定化、逆行、減速または遅延させるのに十分である。

【0154】

「医薬的に許容可能な」なる用語は、一般に製剤などの他の成分、及び/または治療される被験者と化学的及び/または毒物学的に適合性(compatible)である物質または組成物をさす。

30

【0155】

「本発明の化合物」(他に具体的に特定しない限り)なる用語は通常、化合物、そのプロドラッグ、前記化合物及び/またはプロドラッグの医薬的に許容可能な塩、及び前記化合物、塩及び/またはプロドラッグの水和物または溶媒和物、並びに全ての立体異性体(ジアステレオ異性体及びエナンチオマーを含む)、互変異性体及び同位体で標識された化合物をさす。本発明の化合物は、非溶媒和形並びに水、エタノールなどの医薬的に許容可能な溶媒と溶媒和形で存在することができ、本発明は、溶媒和形及び非溶媒和形の両方の形を包含するものとする。

40

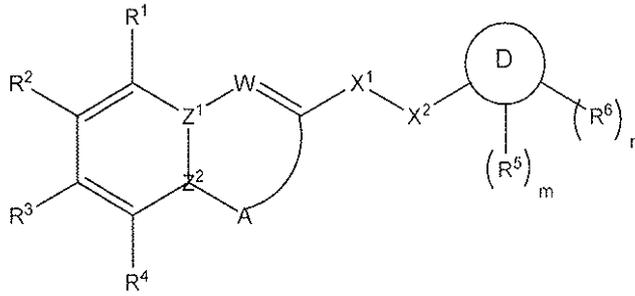
【0156】

本発明の化合物に関連して使用する場合に「その誘導體」なる用語は、通常、プロドラッグ、本化合物及び/またはプロドラッグの医薬的に許容可能な塩、及び本化合物、塩及び/またはプロドラッグの水和物または溶媒和物をさす。

【0157】

本発明の化合物は、式(I)の化合物:

## 【化26】



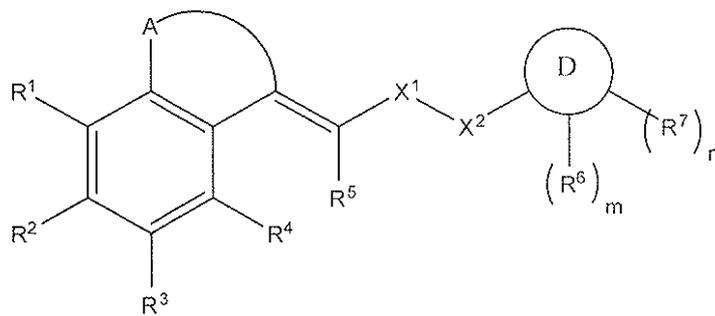
式 (I)

{ 式中、W、A、Y、Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>、p、s、q、r、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、t、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、m、及びnはそれぞれ、式(I)に関連して先に定義されたとおりである } を包含する。

## 【0158】

本発明の化合物は、式(II)：

## 【化27】



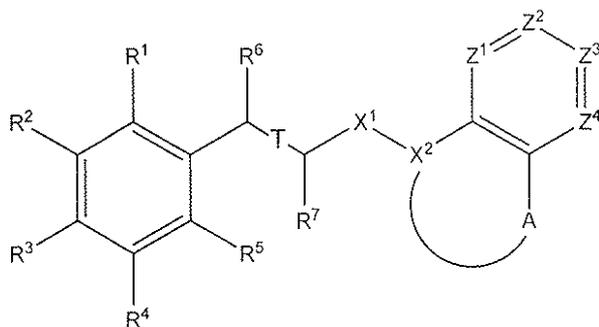
式 (II)

{ 式中、A、Y、p、s、q、r、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、m、及びnは、それぞれ式(II)に関連して先に定義されたとおりである } を包含する。

## 【0159】

本発明の化合物は、式(III)：

## 【化28】



式 (III)

{ 式中、A、Y、p、s、T、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>並びにnはそれぞれ、式(III)に関連して先に定義されたとおりである } も包含する。

10

20

30

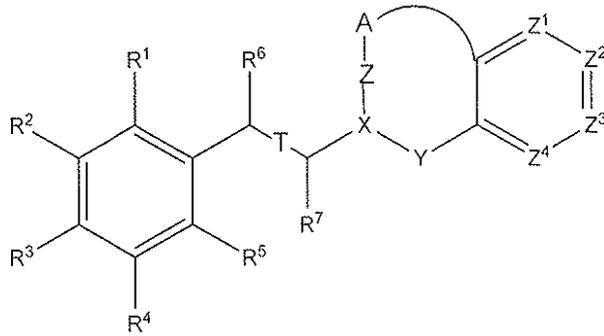
40

50

【 0 1 6 0 】

本発明の化合物は、式 (IV) :

【 化 2 9 】



10

式 (IV)

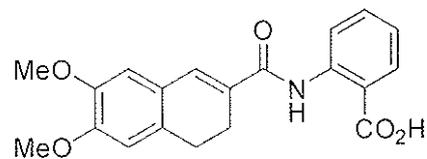
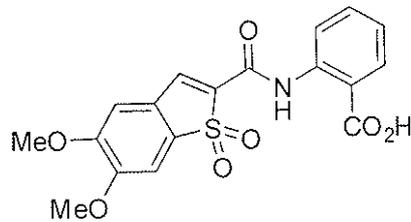
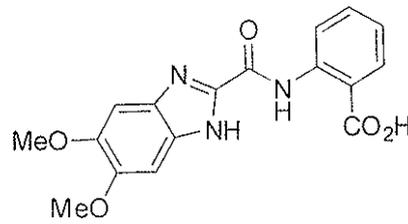
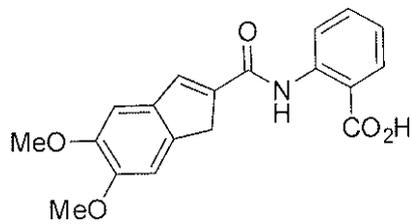
{ 式中、Z-X-Y、A、T、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及びnはそれぞれ、式 (IV) に関連して先に定義されたとおりである } も包含する。

【 0 1 6 1 】

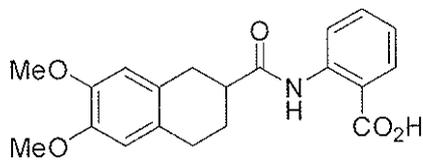
本発明の具体的な化合物としては、以下のもの :

【 化 3 0 】

20



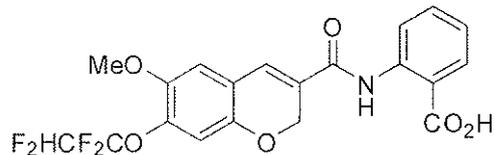
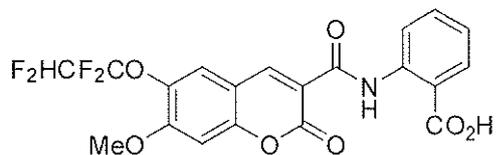
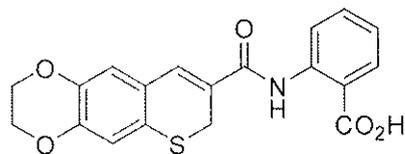
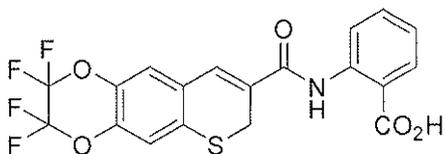
30



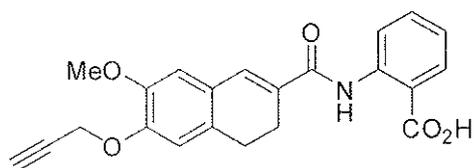
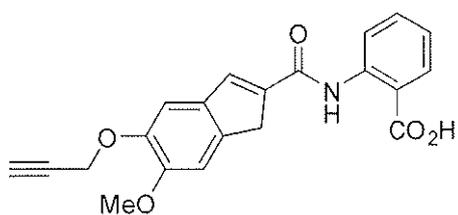
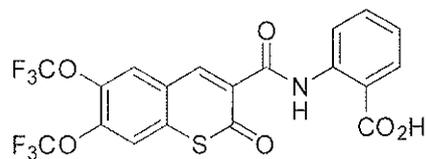
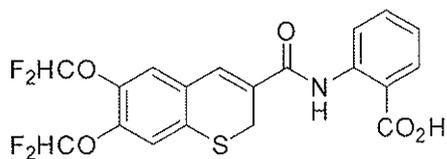
【 0 1 6 2 】

40

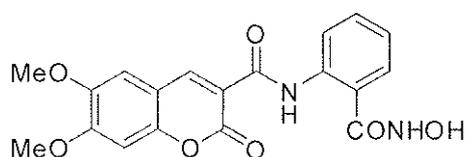
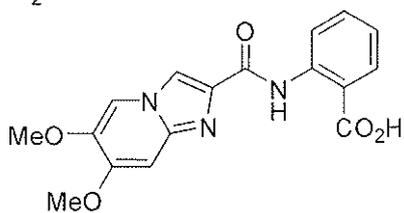
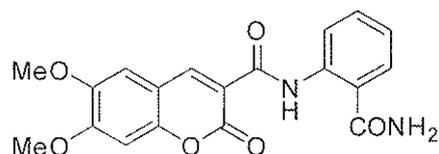
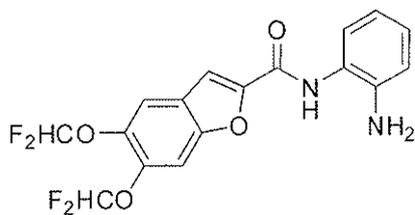
## 【化 3 1】



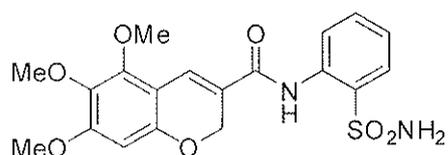
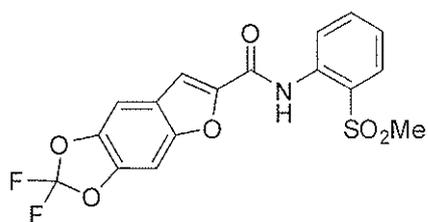
10



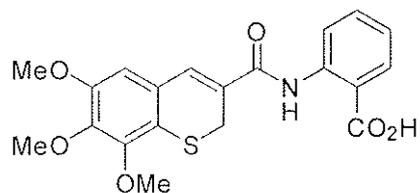
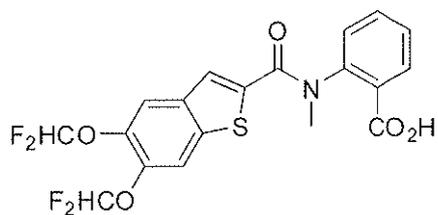
20



30

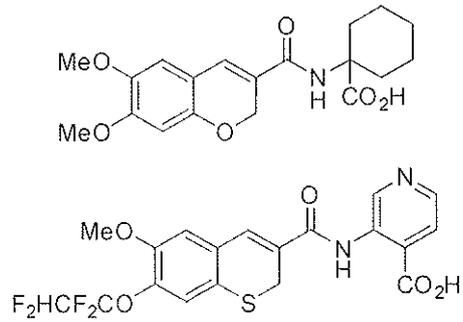
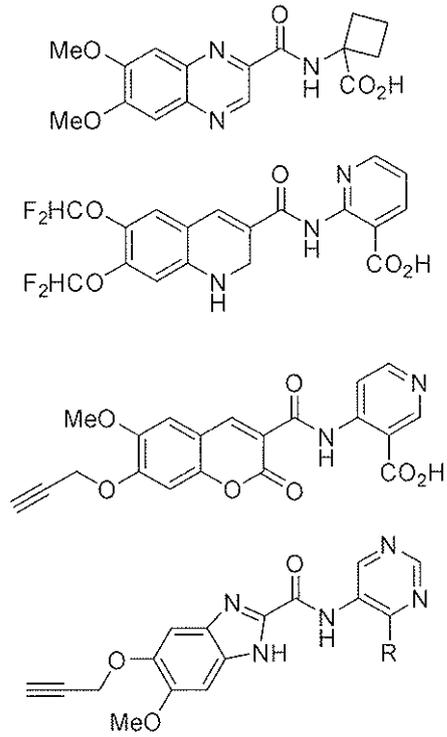


40



## 【 0 1 6 3 】

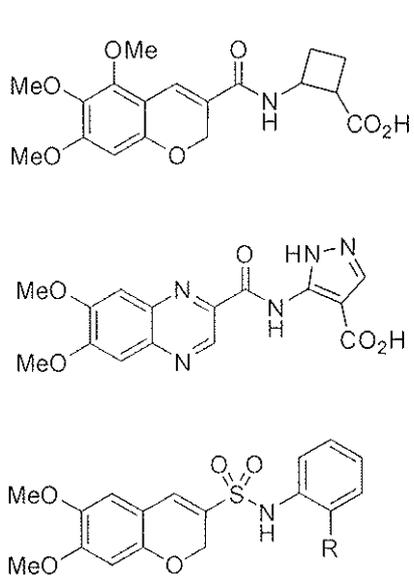
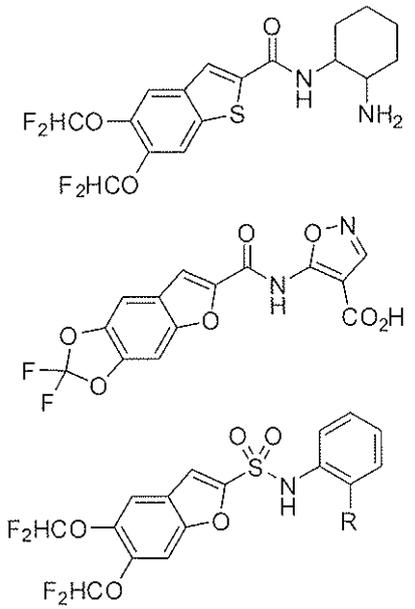
【化32】



10

R = SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SONHMe, SONMe<sub>2</sub>

R = NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONHOH

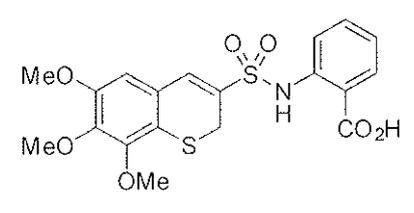
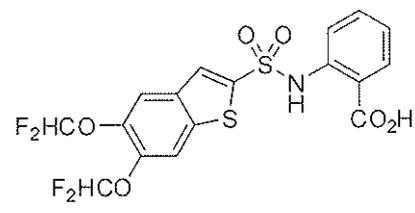


30

R = SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SONHMe, SONMe<sub>2</sub>

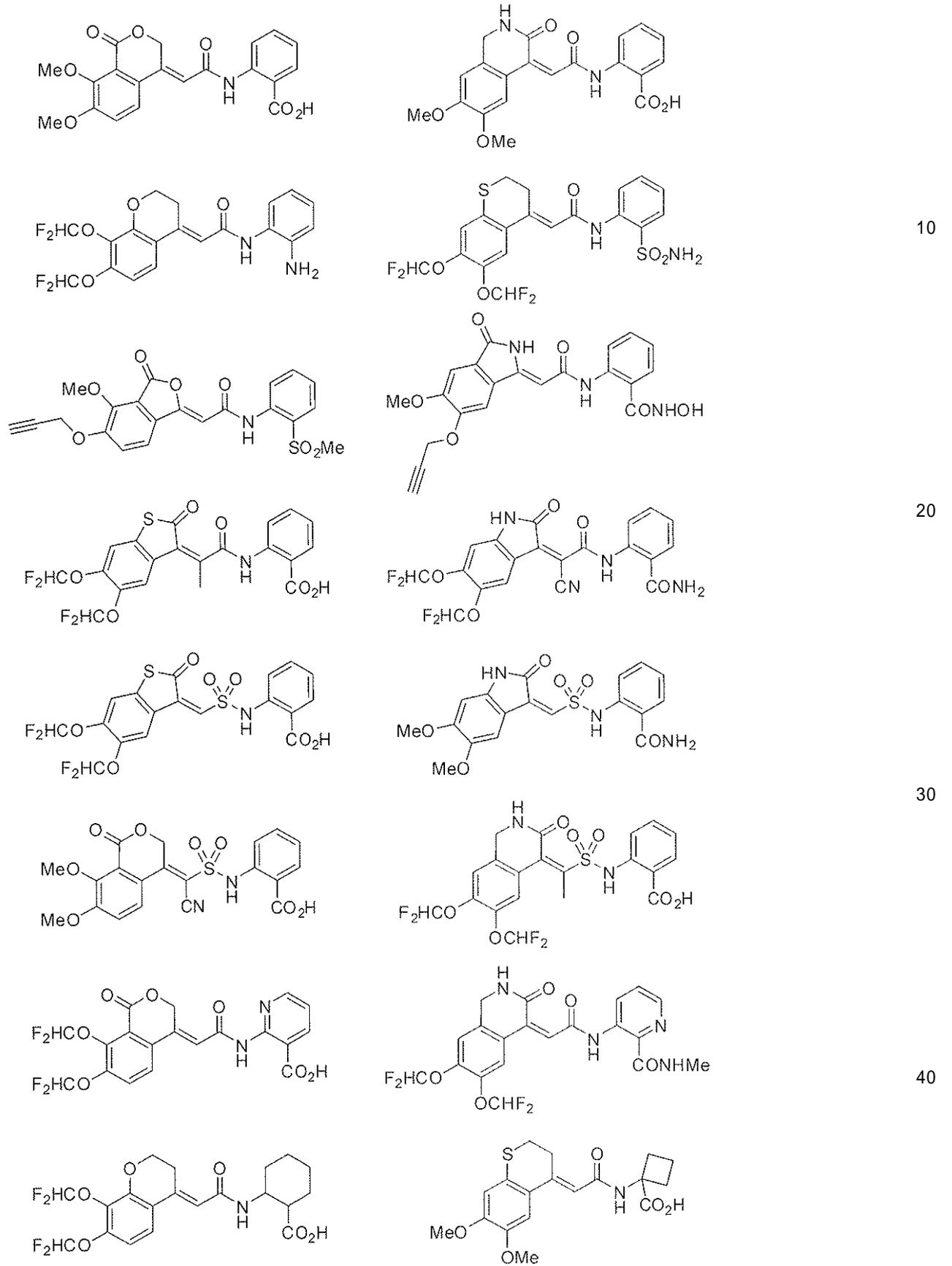
R = NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONHOH

40



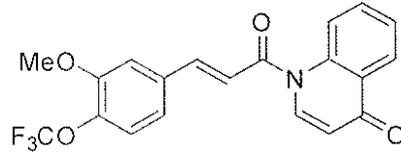
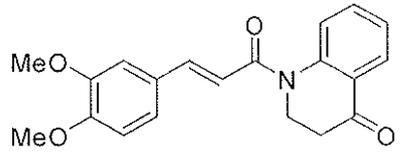
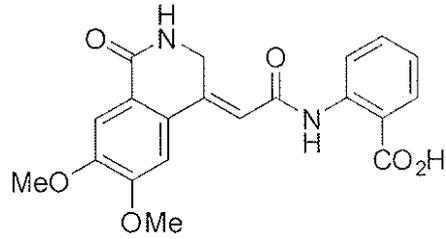
【0164】

【化 3 3】

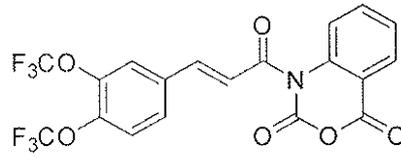
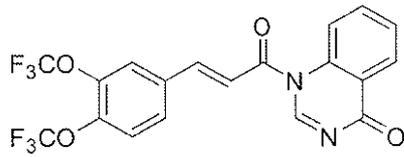


【 0 1 6 5 】

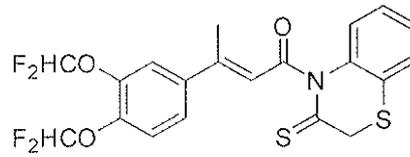
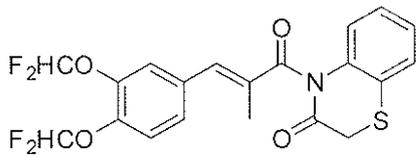
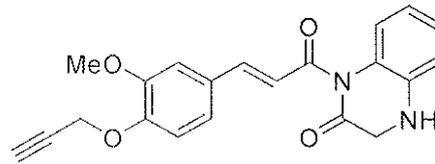
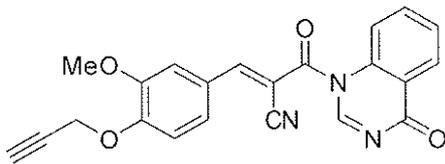
【化 3 4】



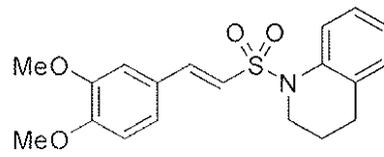
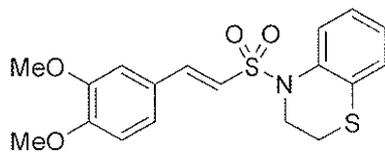
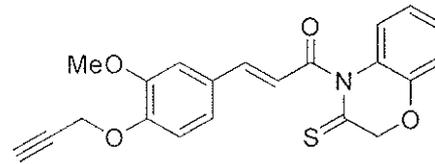
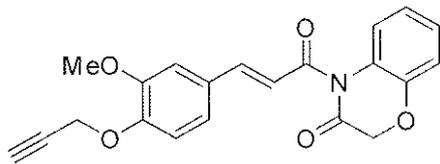
10



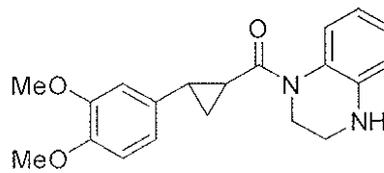
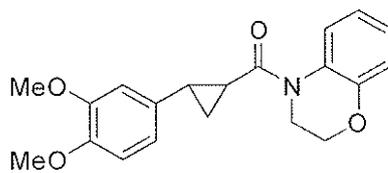
20



30

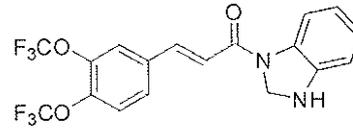
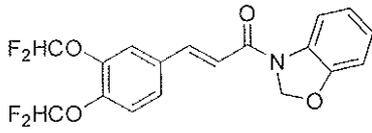
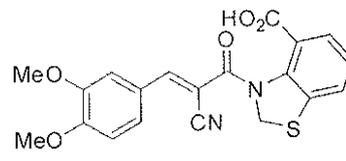
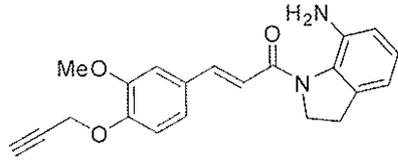


40

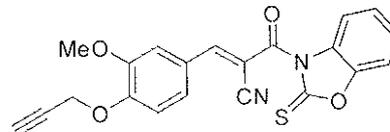
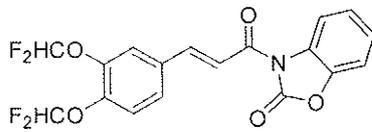
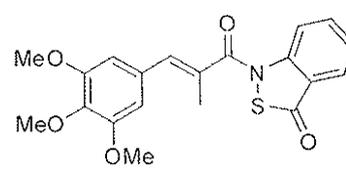
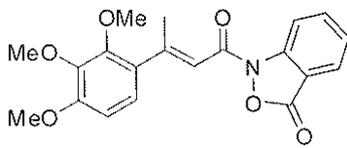


【 0 1 6 6 】

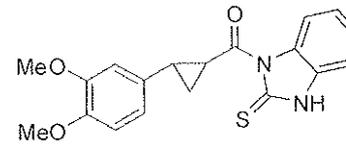
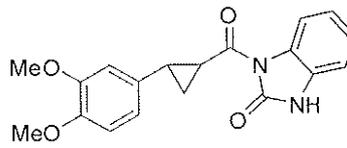
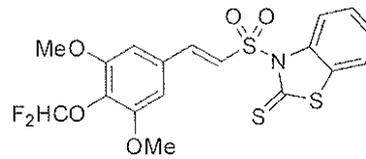
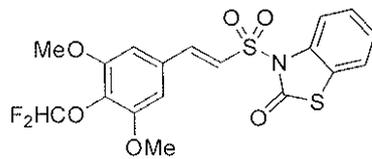
【化 3 5】



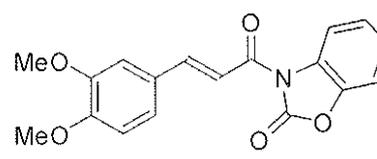
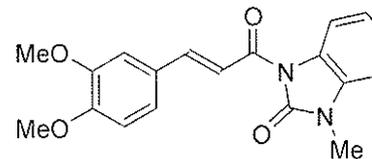
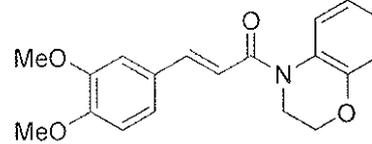
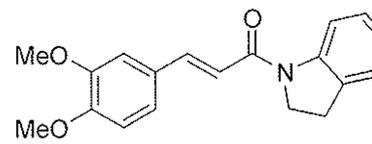
10



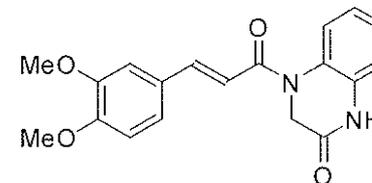
20



30

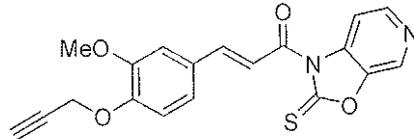
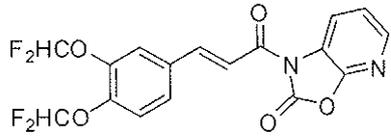
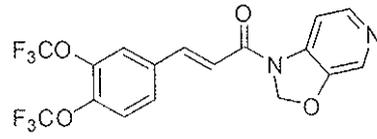
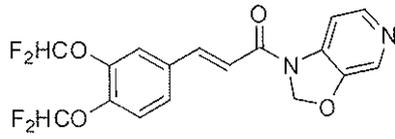


40

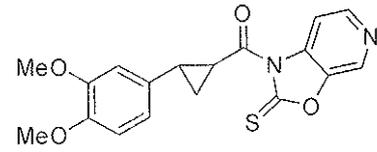
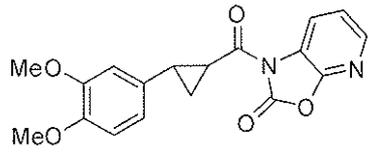
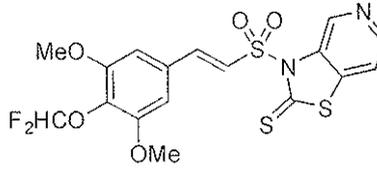
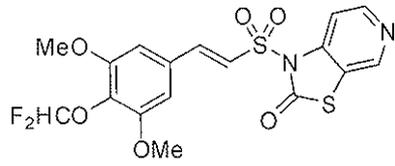


【 0 1 6 7 】

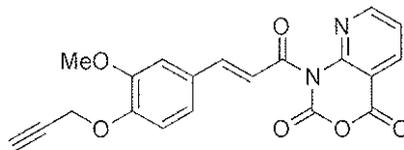
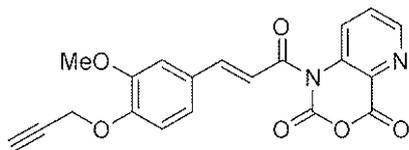
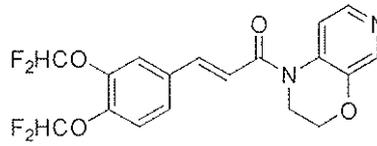
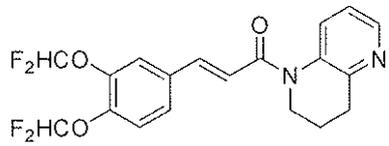
## 【化36】



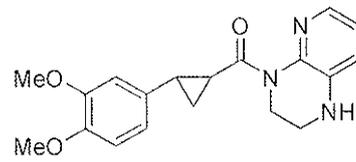
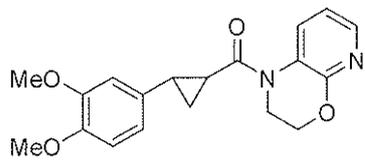
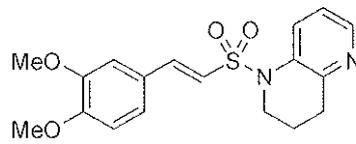
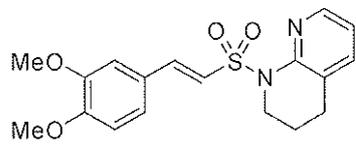
10



20



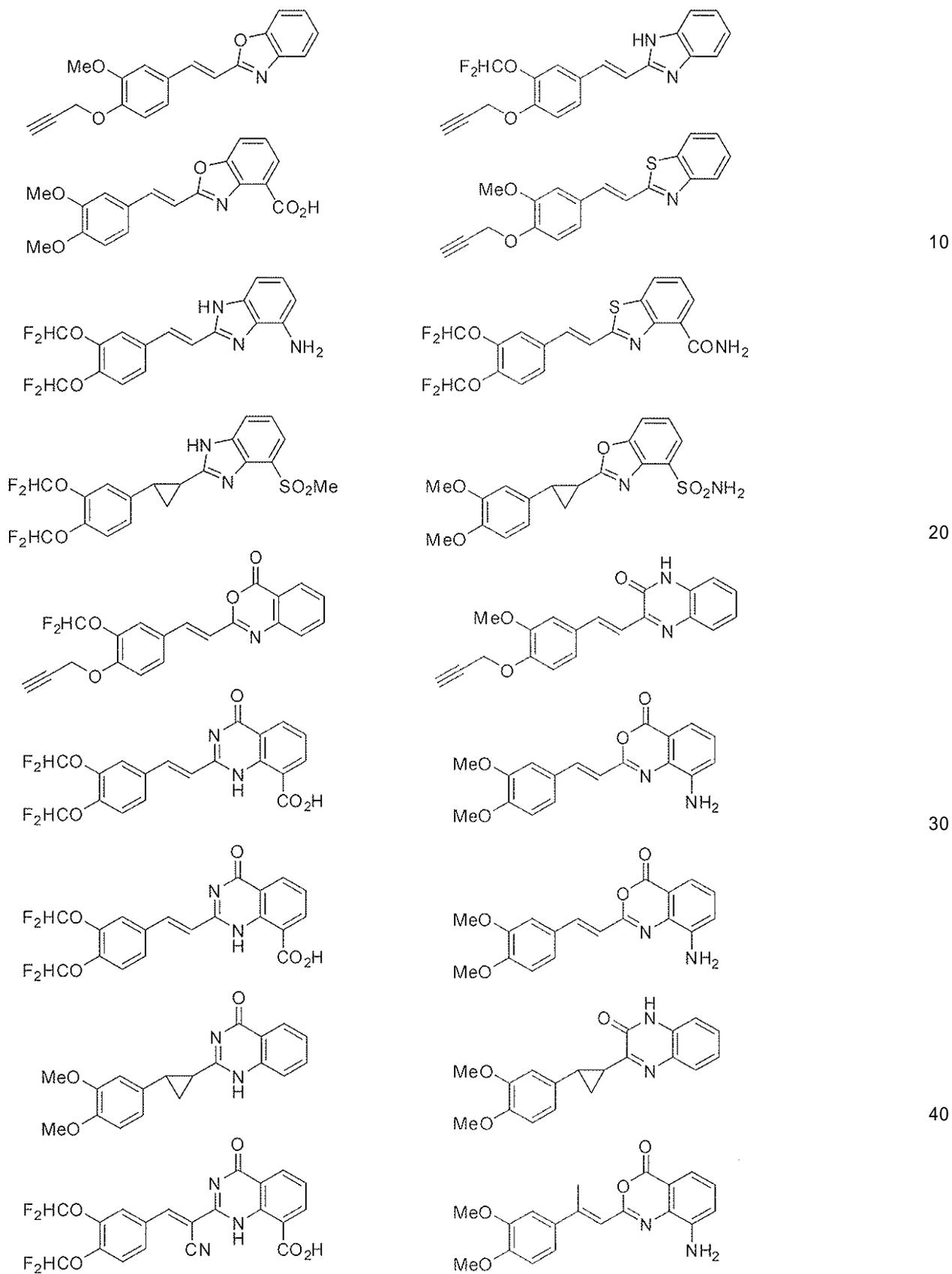
30



## 【0168】

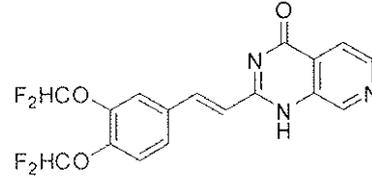
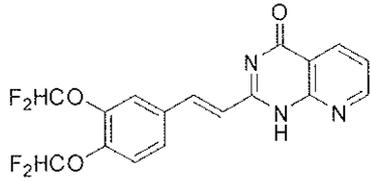
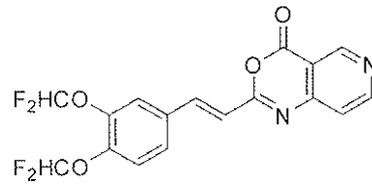
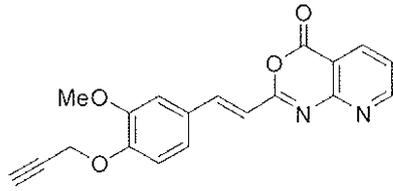
40

【化 3 7】

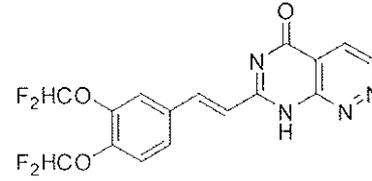
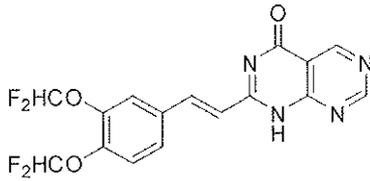
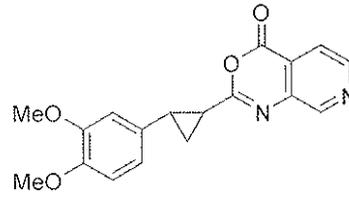
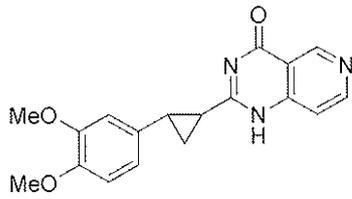


【 0 1 6 9 】

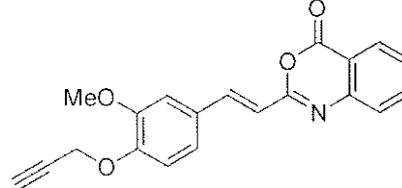
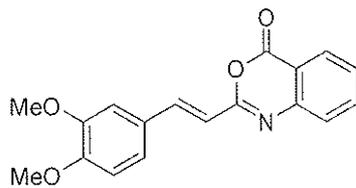
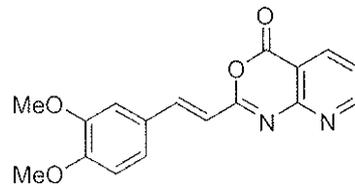
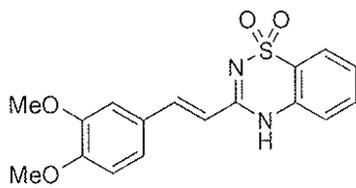
## 【化38】



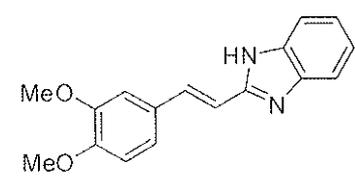
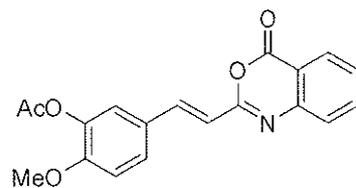
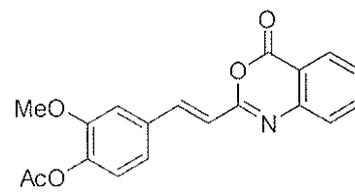
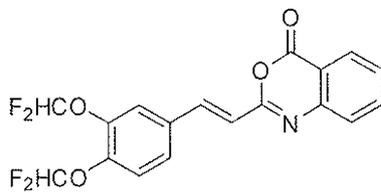
10



20



30



40

またはその医薬的に許容可能な塩またはプロドラッグが挙げられる。

## 【0170】

本発明の化合物はトランラスト(2-[[ (2E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロプ-2-エノイル]アミノ]安息香酸)の縮合環類似体であることは、上記の記載から明らかであろう。本発明の化合物は、それ自体、ERKリン酸化を阻害するの能力をもちうるので、被験者に

50

投与すると、抗線維症剤として作用する能力をもちうる。しかしながら、本発明の化合物は、ERKリン酸化の阻害を介して作用する抗線維症剤に限定されず、ERKリン酸化の阻害を含まないメカニズムを介する抗線維症活性をもつことも可能である。

【0171】

従って、本発明の化合物は、線維症を抑制、改善または阻害する能力を使用し得る複数の用途を見出すことができる。たとえば、式(I)、(II)、(III)及び(IV)の化合物は、線維症と関連する、または炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患を特徴とする疾患または症状の治療に使用することができる。

【0172】

線維症に関連する疾患または症状は、線維性皮膚疾患(fibrotic skin disorder)、たとえばケロイド、肥厚性癬痕及び強皮症；肺病、たとえば肺線維症；心疾患、たとえば虚血性心疾患、心臓弁膜症及び高血圧性心疾患による心不全、糖尿病性心筋症及び高血圧症；並びに腎臓病、たとえば進行性腎疾患、肝硬変、糸球体腎炎並びに糖尿病性ネフロパシーから選択することができる。具体的な態様では、疾患または症状は、糖尿病性心疾患、糖尿病性腎臓病、または糖尿病性心筋症である。

【0173】

糖尿病性心筋症は、被験者のI型またはII型糖尿病のどちらかの合併症である、被験者での任意の一種以上の心臓病理学及び/または心臓機能障害をさす。糖尿病は、徴候性であっても無徴候性であってもよい。糖尿病性心筋症の特徴である心臓病理学としては、筋細胞肥大(myocellular hypertrophy)、心筋線維症、及び場合により左心室肥大が挙げられる。想定される病理学は、冠状動脈疾患から発生する合併症から独立して発生するが、糖尿病の合併症及び冠状動脈の合併症はいずれも同じ被験者で見られる可能性がある。拡張機能障害、たとえば、拡張早期雑音の機能障害、等容性弛緩の長期化及び高い心房充満(increased atrial filling)は、糖尿病性心筋症の特徴を示しており、ドップラー二次元心エコー検査法(たとえばRedford MMら., JAMA(2003年)289巻:194-203頁)などのドップラー法、または初期若しくは温和な機能障害の放射性核種イメージングを使用して、及びより深刻な機能障害に関しては標準的な心エコー検査により同定することができる。

【0174】

心臓線維症(cardiac fibrosis)は、心臓の内膜及び筋肉における細胞成分及び細胞外成分を含む、線維組織の形成をさす。十分な量で存在する場合には、線維組織によって、心臓の一つ以上の領域で収縮性が低下して、心拍出量で機能障害が起きる。

【0175】

あるいは、またはさらに、本化合物は、炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療に有用であるとも予測される。炎症により特徴付けられる疾患または症状は、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、I型及びII型糖尿病、全身性エリトマトーデス、エリトマトーデス、拒絶反応及び炎症性大腸疾患から選択することができる。良性若しくは悪性腫瘍性疾患は、当業者に知られる任意のものであってよい。

【0176】

本化合物は、線維症に関連する疾患または症状の治療用薬剤の製造に使用することができる。あるいは本発明の化合物、炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療用薬剤の製造に使用することができる。

【0177】

式(I)、(II)、(III)及び(IV)の化合物は、経口若しくは直腸などの経腸投与用の任意の許容モードにより、または皮下、筋肉内、静脈内及び皮内経路などの非経口投与によりヒトに投与することができる。注射はボラス投与(急速静注: bolus)または持続輸注若しくは間欠的注入により実施することができる。活性化化合物は通常、医薬的に許容可能なキャリア若しくは希釈剤に、治療的有効用量を患者に送達するのに十分な量で含める。

【0178】

化合物を使用する際、これらは化合物を生物学的に利用可能にする任意の形態または様

10

20

30

40

50

式(mode)で投与することができる。製剤を製造する当業者は、選択した化合物の特定の特徴、治療すべき症状、治療すべき症状の段階、及び他の関連する状況に依存して、投与の適切な形態及び様式を容易に選択することができる。詳細は、Remingtons Pharmaceutical Sciences、第19版、Mack Publishing Co. (1995年)を参照されたい。

【0179】

本化合物は、単独で、または医薬的に許容可能なキャリア、希釈剤若しくは賦形剤と組み合わせて医薬組成物の形状で投与することができる。化合物は、それ自体としてまたはその医薬的に許容可能な塩若しくは誘導体の形状で投与することができる。

【0180】

しかしながら本化合物は、所望の投与様式に依存して配合される医薬組成物の形状で通常使用される。さらなる態様では、本発明は、式(I)、(II)、(III)または(IV)の化合物と、医薬的に許容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。本組成物は、当業者に知られる方法で製造する。

【0181】

他の態様では、本発明は、本発明の一種以上の医薬成分を充填した一つ以上の容器を含む医薬パック(pharmaceutical pack)またはキットを提供する。かかるパックまたはキットには、(単数または複数の)薬剤の単位服用量の入った容器を知見することができる。キットは、(凍結乾燥した組成物を含む)濃縮物として効果的な薬剤を含む組成物を含むことができ、これは使用前にさらに希釈することができるか、使用濃度で提供することができる、ここでバイアルは一回以上の用量を含むことができる。好都合には、キットには医師がバイアルを直接使用することができるように、滅菌バイアルに一回分の用量を準備することができる、バイアルは(単数または複数種類の)薬剤の所望量及び濃度を含む。(単数または複数の)そのような容器と共に、使用説明書、または製造を制限する政府機関により規定された形式の承認を示す通知書、医薬品若しくは生物学的薬剤の使用または販売、ヒトへの投与の用法または販売などの資料を含むことができる。

【0182】

本化合物は、記載の疾患/疾病の治療用の(単数または複数種類の)一種以上の追加の薬剤と組み合わせて使用または投与することができる。成分は、同一製剤または別々の製剤で投与することができる。別々の製剤で投与する場合、本発明の化合物は、(単数または複数種類の)他の薬剤と連続してまたは同時に投与することができる。

【0183】

一種以上の追加の薬剤と組み合わせて投与できることに加えて、本化合物は、併用療法で使用することができる。併用療法を実施する場合には、通常、化合物は互いに組み合わせて投与する。従って、本発明の一種以上の化合物は、所望の効果を達成するために、(混合製剤として)同時にまたは連続して投与することができる。二種類の薬剤の併用効果が優れた治療効果をもたらすようにそれぞれの化合物の治療プロフィールが異なっている場合に、これは特に望ましい。

【0184】

注射剤(parenteral injection)用の本発明の医薬組成物は、医薬的に許容可能な滅菌の水性若しくは非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン並びに、使用前に滅菌の注射可能な溶液または分散液に再構築するための滅菌粉末を含む。好適な水性及び非水性キャリア、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール類(たとえばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)、及びその好適な混合物、植物油(たとえばオリーブ油)、並びに注射可能な有機エステル類、たとえばオレイン酸エチルが挙げられる。好適な流動性は、たとえばレシチンなどのコーティング材料を使用して、分散液の場合には必要な粒径を維持することにより、及び界面活性剤を使用することにより保持することができる。

【0185】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤などのアジュバントも含むことができる。微生物の作用を阻止することは、パラベン、クロロブタノール、フェノールソ

10

20

30

40

50

ルビン酸などの様々な抗菌剤及び抗真菌剤を含めることにより確保することができる。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含めるのも望ましい。注射可能な医薬形の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムとゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を含めることによってもたすことができる。

【0186】

所望により、及びさらに有効に分配するために、本化合物は、ポリマーマトリックス、リポソーム及びマイクロスフィアなど徐放性または標的指向性送達系(targeted delivery system)に配合することができる。

【0187】

注射可能な製剤は、細菌保持フィルター(bacterial-retaining filter)を通して濾過することにより、または使用直前に滅菌水(sterile water)若しくは他の滅菌の注射可能な媒体に溶解若しくは分散することができる滅菌の固体組成物の形状に滅菌剤を配合することによって滅菌することができる。

10

【0188】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末及び顆粒(granule)が挙げられる。そのような剤形では、活性化合物は、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも一種の不活性の、医薬的に許容可能な賦形剤またはキャリア、及び/または(a)スターチ、ラクトース、蔗糖、グルコース、マンニトール及びケイ酸(salicylic acid)などのフィラーまたは増量剤(extender)、(b)カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、蔗糖及びアカシアなどのバインダー、(c)グリセロールなどの吸湿剤(humectant)、(d)寒天培地、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカスターチ、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(e)パラフィンなどの溶液遅延剤(solution retarding agent)、(f)四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(g)セチルアルコール及びグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、(h)カオリン及びベントナイトクレーなどの吸収剤、及び(i)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム並びにその混合物などの滑剤と混合する。カプセル、錠剤及びピルの場合には、剤形は緩衝剤も含み得る。

20

【0189】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどとして賦形剤を使用することによりソフト-及びハード-充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用することもできる。

30

【0190】

錠剤、ドラジェ、カプセル、ピル及び顆粒の固体剤形は、医薬製剤業界で知られる腸溶性コーティング及び他のコーティングなどのコーティング及びシェルと共に製造することができる。これらは場合により乳白剤を含むことができ、場合により遅延様式で、腸管の特定の部位でのみまたは選択的に(単数または複数種類の)活性成分を放出する組成物であることもできる。使用し得る包埋組成物(embedding composition)の例としては、ポリマー性物質及びワックスが挙げられる。

【0191】

本活性化合物は、適切な場合には、一種以上の上記賦形剤と共にマイクロカプセル化形にもすることができる。

40

【0192】

経口投与用の液体剤形としては、医薬的に許容可能なエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルが挙げられる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当業界で通常使用される不活性希釈剤、たとえば水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、たとえばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に綿実油、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ひまし油及びゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及び、ソ

50

ルピタンの脂肪酸エステル、並びにその混合物を含みえる。

【0193】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物はアジュバント、たとえば湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、フレーバー剤及び香料を含み得る。

【0194】

活性化化合物に加えて懸濁液は、懸濁剤、たとえばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシアルキレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶質セルロース、メタ水酸化アルミニウム(aluminium metahydroxide)、ベントナイト、寒天培地、及びトラガカント、並びにその混合物を含みえる。

【0195】

直腸または腔投与用組成物は、好ましくは好適な非刺激性賦形剤若しくはキャリア、室温で固体であるが、体温では液体であるので、直腸または腔腔中で融解して活性化化合物を放出する、たとえばココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックスと前記化合物とを混合することにより製造することができる座薬である。

【0196】

本発明の化合物の局所投与用剤形としては、粉末、パッチ、スプレー、軟膏及び吸入剤が挙げられる。活性化化合物は、医薬的に許容可能なキャリア及び任意の必要な防腐剤、緩衝剤または必要により噴射剤と共に滅菌条件下で混合する。

【0197】

投与される化合物量は、好ましくは症状を治療及び軽減する。治療的有効量は、慣用法を使用して及び、同様の状況下で得られた結果を観察することにより、診断に注意を払って容易に決定することができる。治療的有効量を決定する際には、動物の種類、その大きさ、年齢及び全体的な健康、関与する具体的な症状、症状の重篤度、患者の治療に対する応答、投与した特定の化合物、投与様式、投与した製剤の生物利用能、選択した投与計画、他の薬剤の使用及び他の関連する状況を含むが、これらに限定されない多くの因子を考慮に入れるべきである。

【0198】

典型的な用量は、約0.01~1000mg/体重kg/日を変動する。小用量(0.01~1mg/kg/日)を最初に投与し、続いて約1000mg/kg/日まで用量を増加することができる。患者における応答がかかる用量で不十分な場合、より多い用量(または別のより局所的輸送経路により効果的な高い用量)を患者の耐容性が許す程度まで使用することができる。より好ましい用量は、0.1~300mg/体重kg/日、より好ましくは0.1~100mg/体重kg/日を変動する。好適な用量は、1日に、一回分の用量以下を複数回(multiple sub-dose)投与することができる。

【0199】

本化合物は、市販されているか、または既知の手順若しくはその適用を使用して合成しうる出発物質を使用して、当業界で利用可能な方法を使用して、以下に記載の反応経路及び合成スキームを使用して製造することができる。特定の化合物の製造法を以下に概説したが、当業者は記載された化学反応は、様々な態様の他の多くの薬剤を製造するために容易に適合しうることを理解するだろう。たとえば、例示していない化合物の合成は、干渉基(interfering group)を好適に保護することにより、当業界で知られる他の好適な試薬に変えることにより、または反応条件を日常的に修正することにより、当業者に明らかな修正によりうまく実施することができる。有機合成における好適な保護基のリストは、T. W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons、1991年に知見することができる。あるいは、本明細書に開示または当業界で知られる他の反応は、種々の態様の他の化合物を製造する適用性をもつものと認識される。

【0200】

化合物を合成するのに有用な試薬は、当業界で知られる方法に従って得られるか、または合成することができる。

【0201】

10

20

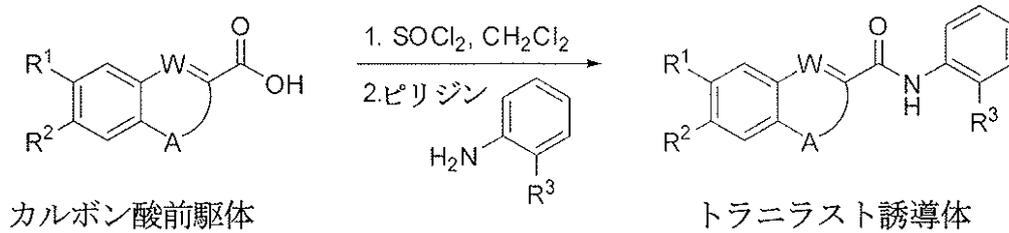
30

40

50

式(1)の化合物は、アミノベンゼンの酸クロリドへのN-アシル化により合成することができ、酸クロリドはカルボン酸から誘導しうる。

【化39】



10

【0202】

カルボン酸前駆体を合成するのに使用する経路は、その前駆体がO-、S-、C-またはN-ベースの誘導体であるかどうかによって依存する。

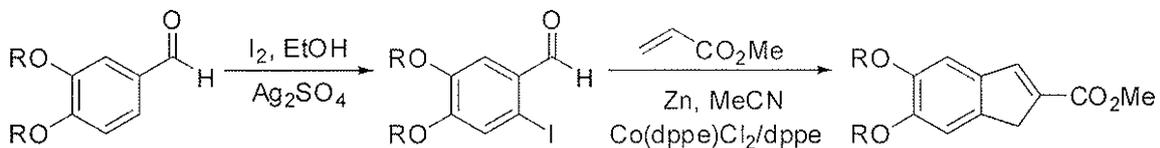
【0203】

C-ベース：カルボン酸、エステル及びアルデヒド前駆体合成は以下に示すとおりである。生成したエステルまたはアルデヒド前駆体は、それぞれ標準的な加水分解または酸化反応を使用して対応するカルボン酸に容易に転換することができる。

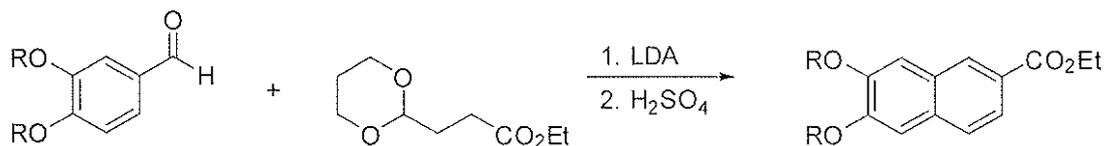
【0204】

【化40】

20

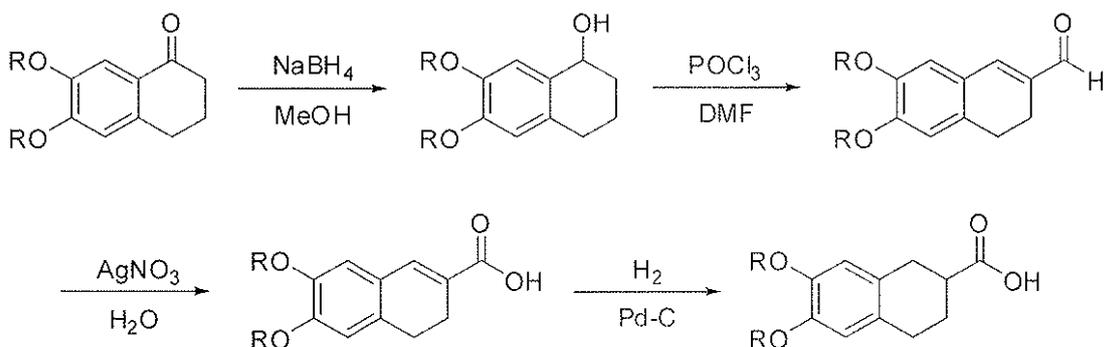


Synth. Comm. 39 (3), 506-515, 2009 J. Org. Chem. 69 (14), 4781-4787, 2004.



Bioorg. Med. Chem. 12 (16), 4313-4336, 2004.

30



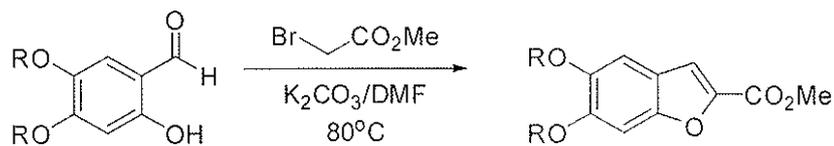
40

Tet. Lett. 46 (33), 5483-5486, 2005

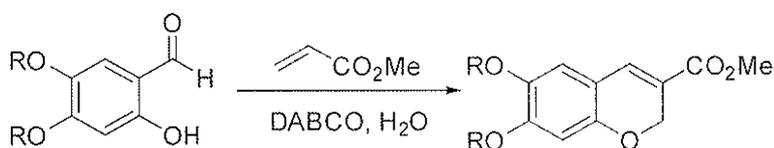
O-ベース：カルボン酸、エステル及びアルデヒド前駆体合成は以下に示すとおりである。生成したエステルまたはアルデヒド前駆体は、それぞれ標準的な加水分解または酸化反応を使用して対応するカルボン酸に容易に転換することができる。

50

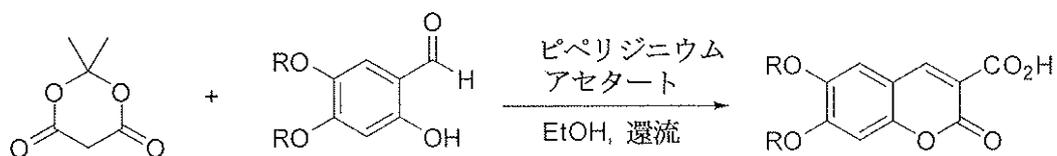
## 【化41】



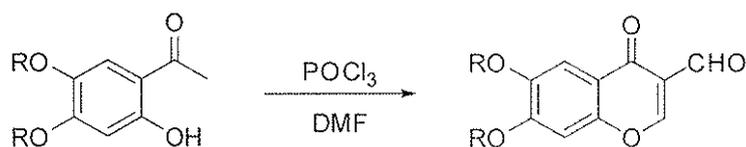
WO2007/118137 page 180  
Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (20), 5591-5593, 2008.



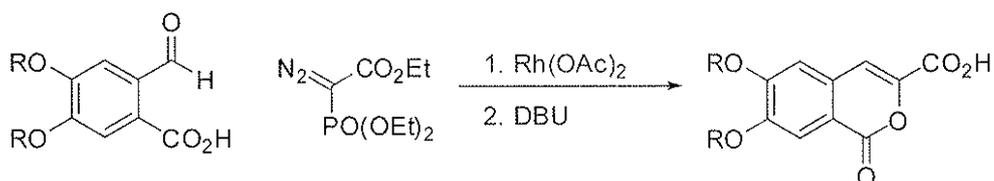
Synth Comm 31 (8), 1233-1235, 2001.



Tet. Lett. 44 (9), 1755-1758, 2003.



J. Med. Chem. 45 (10), 2040-2055, 2002.



Org Lett. 4 (14), 2317-2320, 2002.

## 【0205】

S-ベース：エステル合成を以下に示す。これらのメチル及びエチルエステル前駆体は、一段階で対応するカルボン酸に容易に転換することができる。

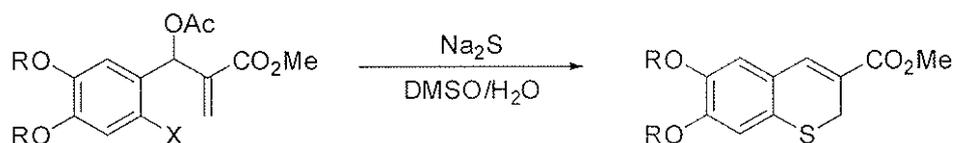
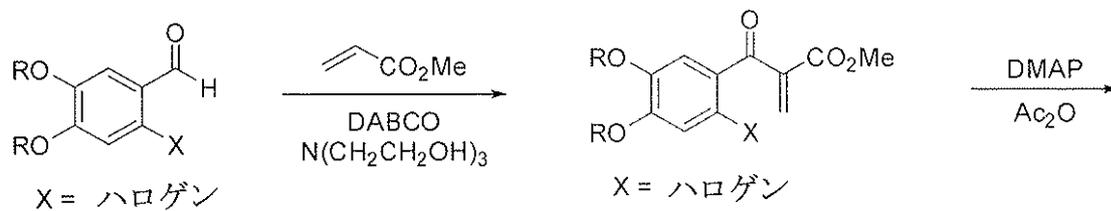
10

20

30

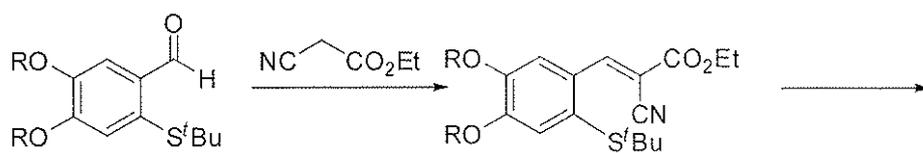
40

## 【化42】

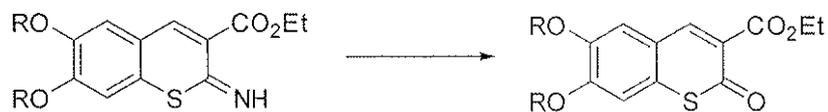


10

J. Het. Chem. 45 (1), 235-240, 2008.

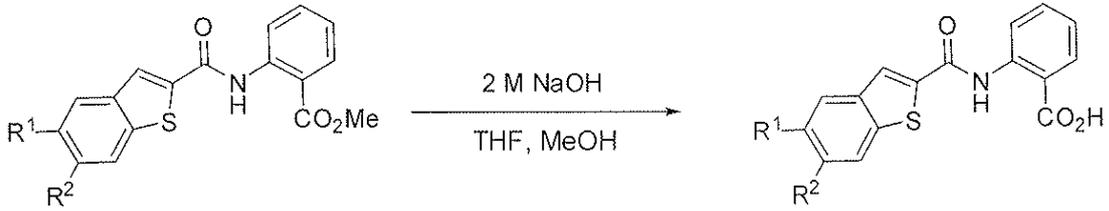
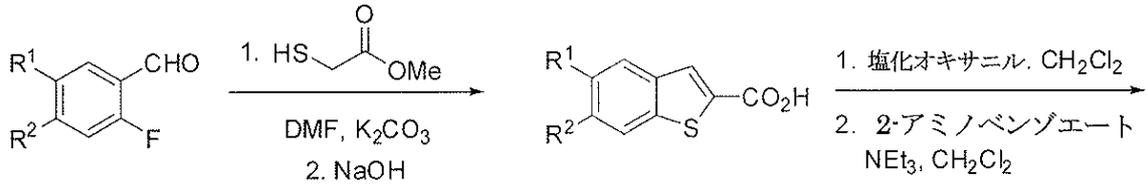


20

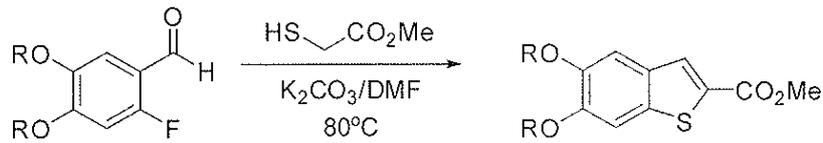


J. Het. Chem. 25 (3), 711-714, 1988 (フランス語)  
 Synthesis (1), 56-58, 1978.

## 【化43】

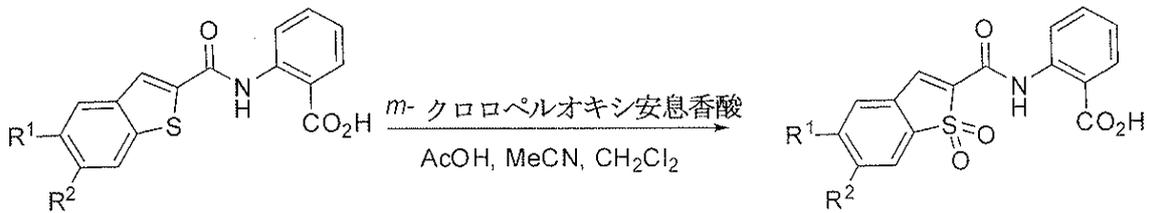


10

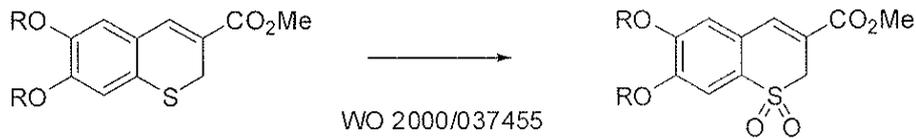
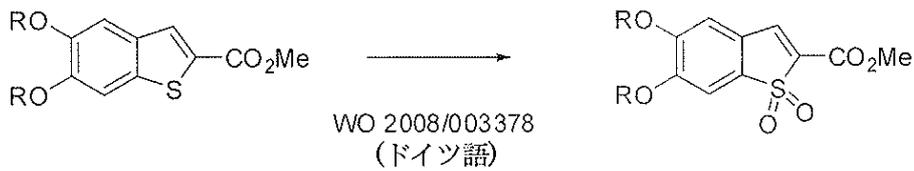


WO2007/118137 page 204

20



30

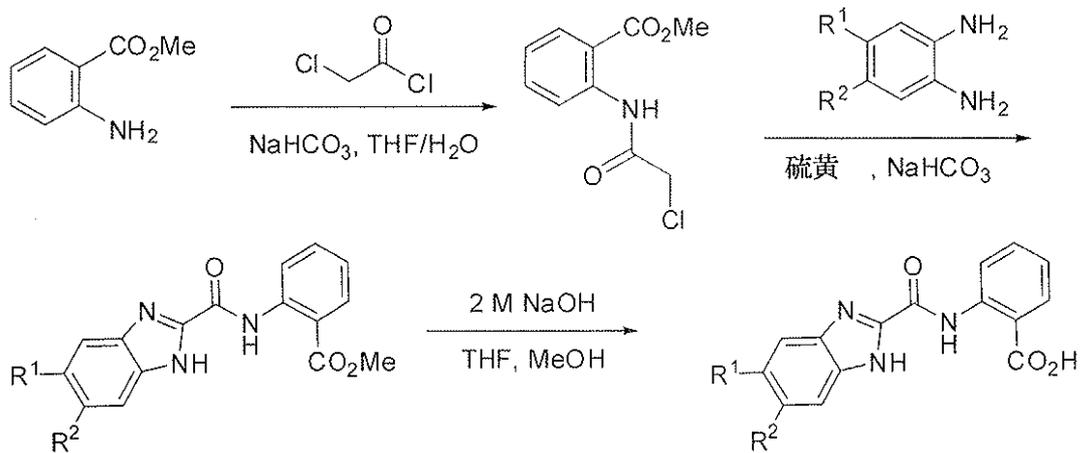


40

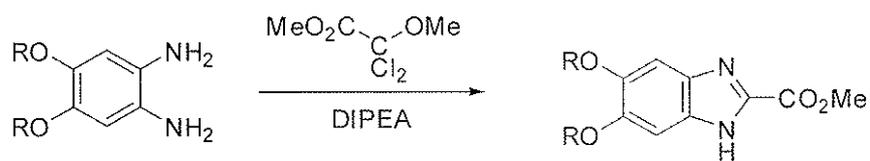
## 【0206】

N-ベース：エステル合成を以下に示す。これらのメチル及びエチルエステル前駆体は、一段階で対応するカルボン酸に容易に転換することができる。

## 【化 4 4】

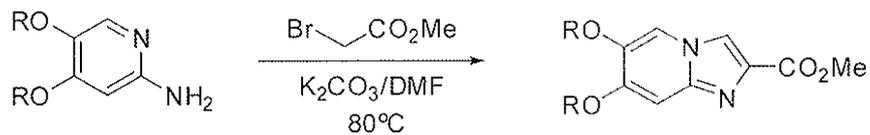


10



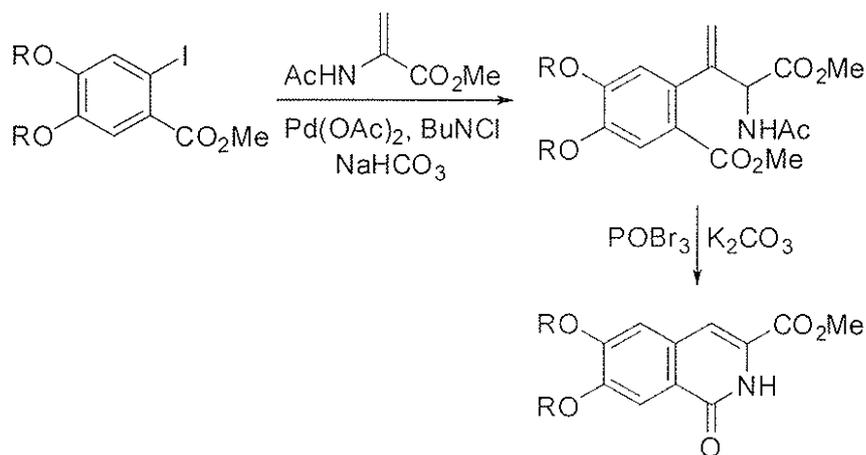
20

J. Med. Chem. 51 (6), 1849-1860, 2008.



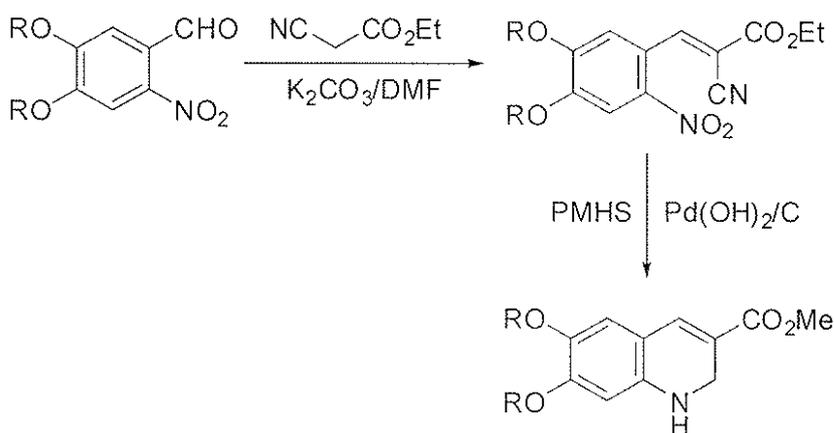
WO2005/030704 page 248

## 【化45】



10

Tet. Lett. 48 (40), 713707139, 2007.



20

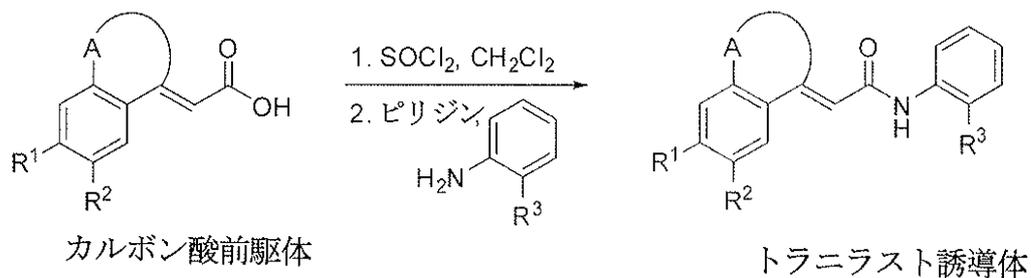
Tet. Lett 48 (15), 2765-2768, 2007.  
OBC 4 (21), 3960-3965, 2006.

30

## 【0207】

式(11)の化合物は、アミノベンゼンの酸クロリドへのN-アシル化により合成することができ、酸クロリドはカルボン酸から誘導しうる。

## 【化46】



カルボン酸前駆体

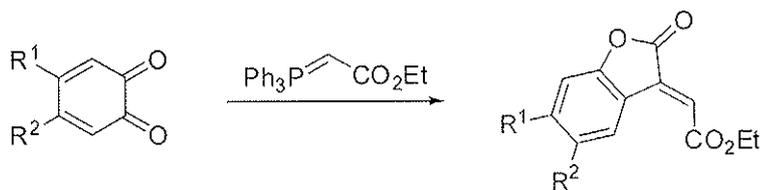
トランニラスト誘導体

40

## 【0208】

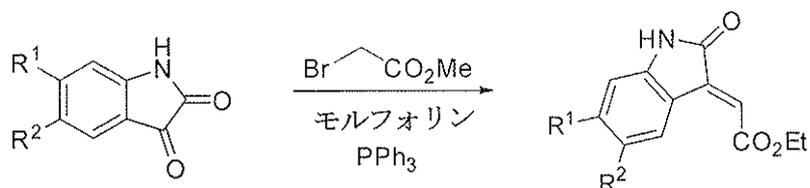
5,6-複素環式カルボン酸前駆体を合成する合成スキームを以下に示す。

## 【化47】

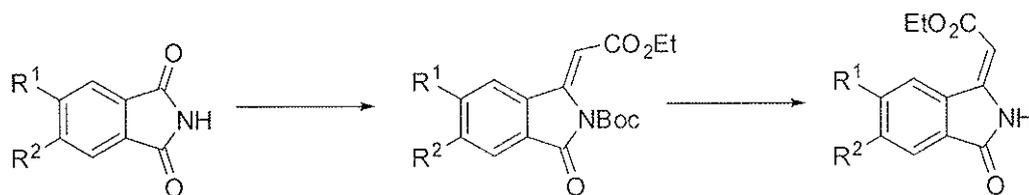


Perkin Transactions 1, 3073-3079, 2001.

10



Letters in Organic Chemistry 4, 56-57, 2006.



Synth. Comm. 31 (5), 741-748, 2001.

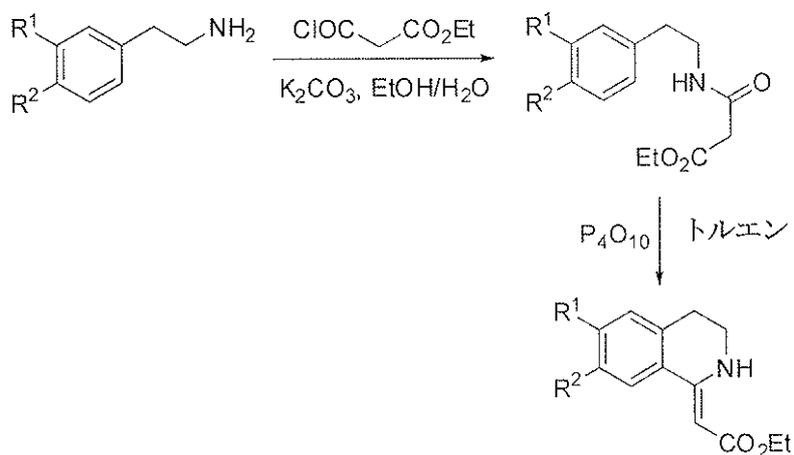
WO 2002/059108 page 292

20

## 【0209】

6,6-複素環式カルボン酸前駆体を合成する合成スキームを以下に示す。

## 【化48】

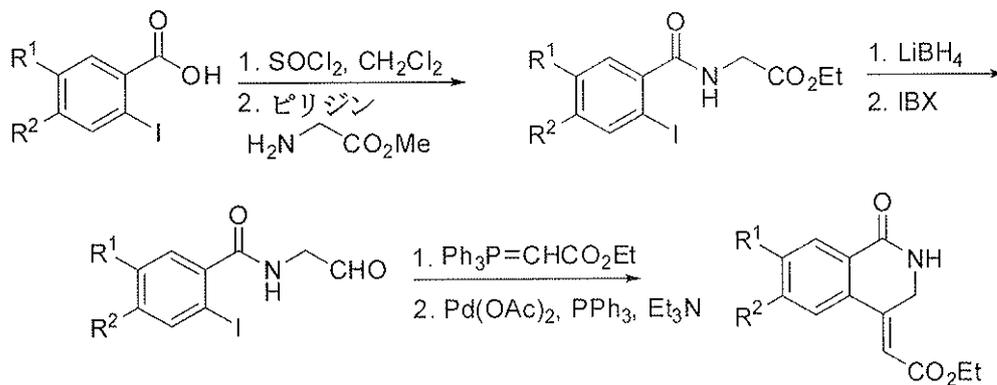
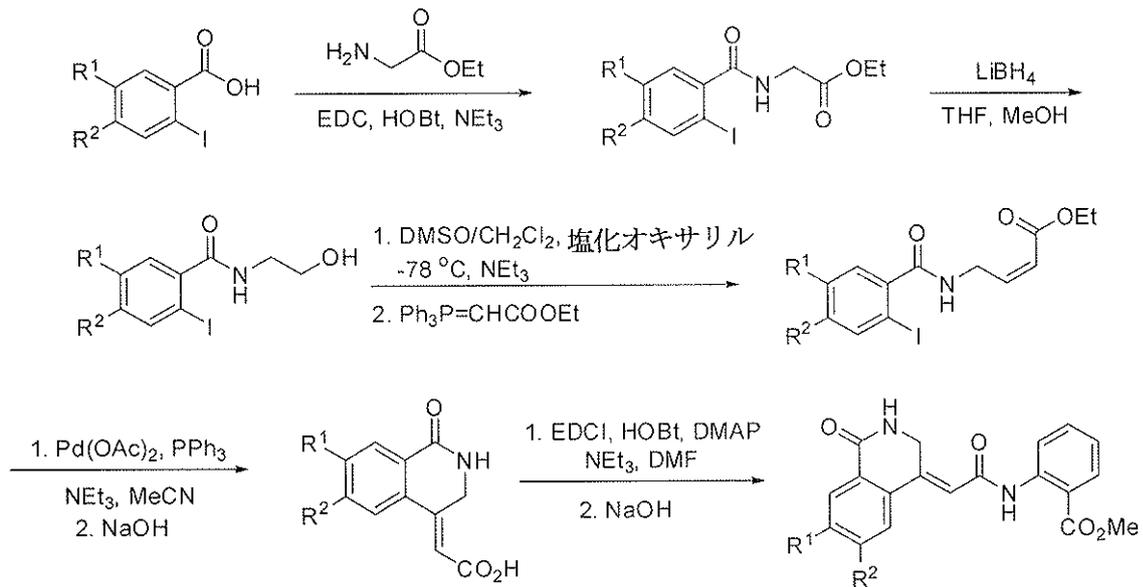


30

40

Chemistry: A European Journal 10 (11), 2722-2731, 2004.

## 【化49】



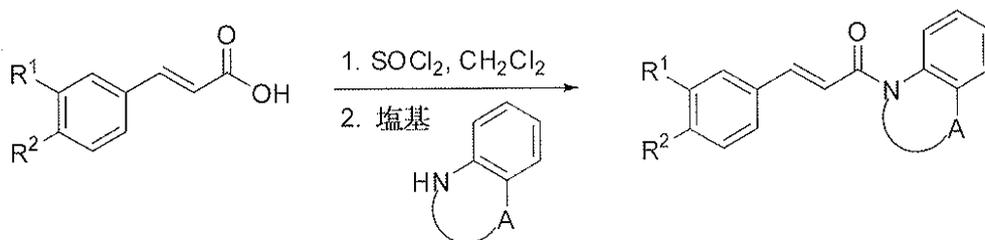
CemMedChem 1 (7), 710-714, 2006.

30

## 【0210】

式(III)の化合物は、桂皮酸から誘導した対応する桂皮酸クロリドに、市販で入手可能なアリールアミン/アミドをN-アシル化することにより合成することができる。

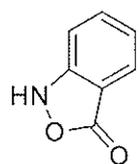
## 【化50】



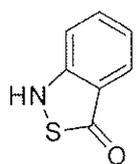
## 【0211】

市販で入手可能な前駆体のリスト及びその対応するCAS番号を以下に示す。これらはそれぞれ、対応する桂皮酸クロリドと反応させることによりN-アシル化することができる。

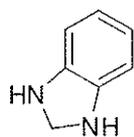
## 【化51】



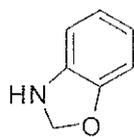
31499-90-8



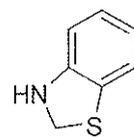
40352-87-2



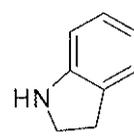
4746-67-2



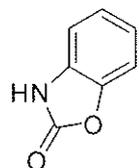
5698-74-8



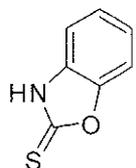
556834-27-6



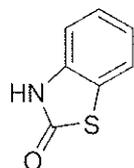
496-15-1



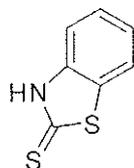
59-49-4



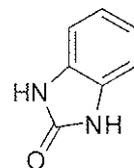
934-34-9



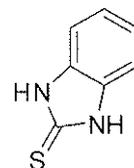
615-16-7



149-30-4

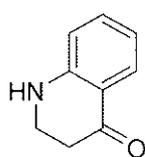


2382-96-9

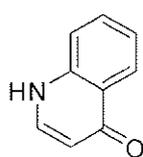


583-39-1

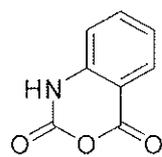
10



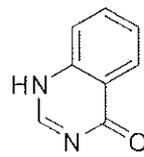
4295-36-7



529-37-3



118-48-9

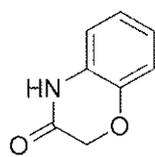


491-36-1

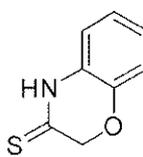


59564-59-9

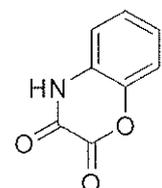
20



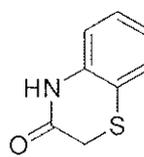
5466-88-6



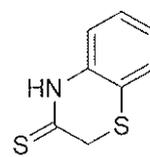
14183-51-8



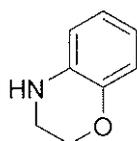
3597-63-5



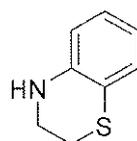
5325-20-2



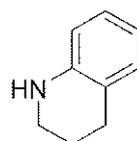
22191-30-6



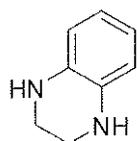
5735-53-7



3080-99-7



635-46-1



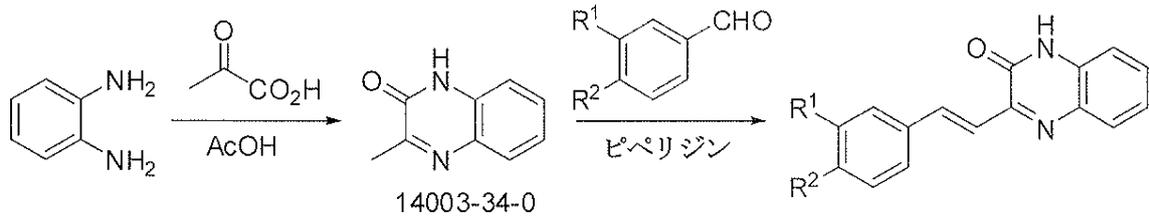
3476-89-9

30

## 【0212】

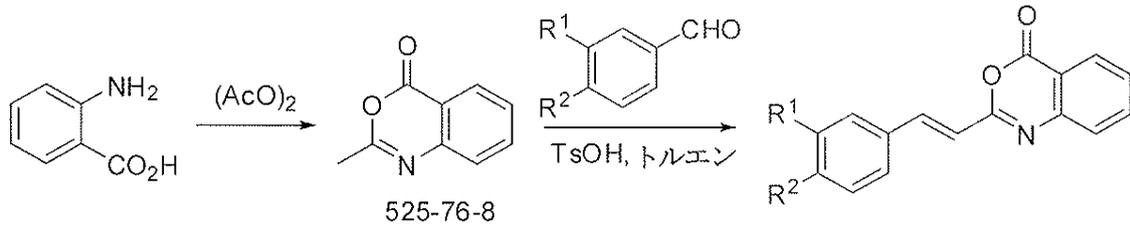
式(IV)の化合物は、3-メチル-1H-キノキサリン-2-オン、2-メチル-4H-3,1-ベンゾキサジン-4-オンまたは2-メチル-3H-キナゾリン-4-オンと、置換ベンズアルデヒドを縮合させて合成することにより、縮合複素環式トラニラスト誘導体を提供することができる。中間体は、以下に示すようにしても合成することができる。

## 【化52】



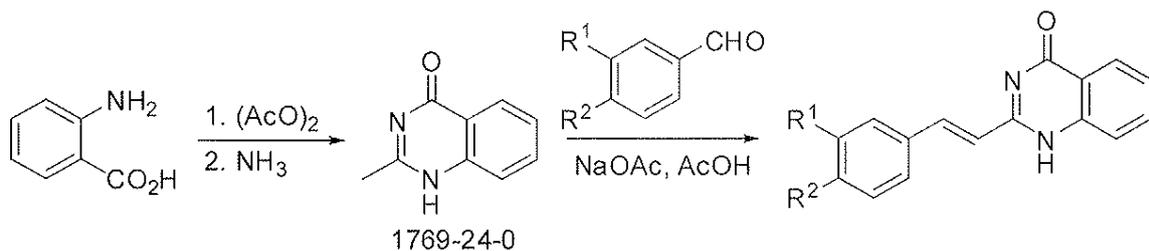
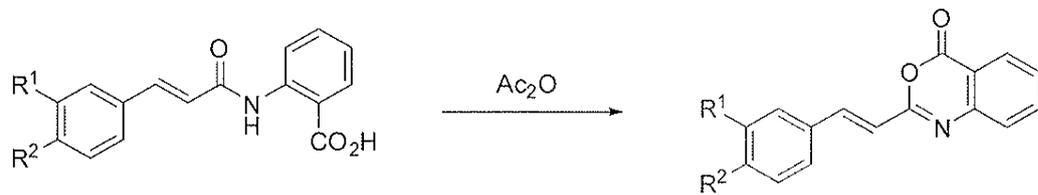
Molecules 5 (6), 864-873, 2000.

10



Journal of Agricultural and Food Chemistry 51 (3), 594-600, 2003.

20



Bioorg Med Chem 17 (1), 119-132, 2009.  
Acta Poloniae Pharmaceutica 60 (4), 275-279, 2003.

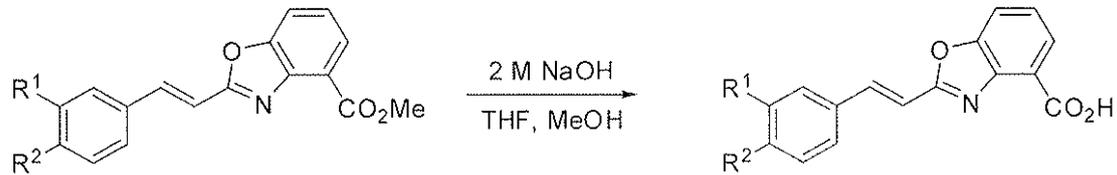
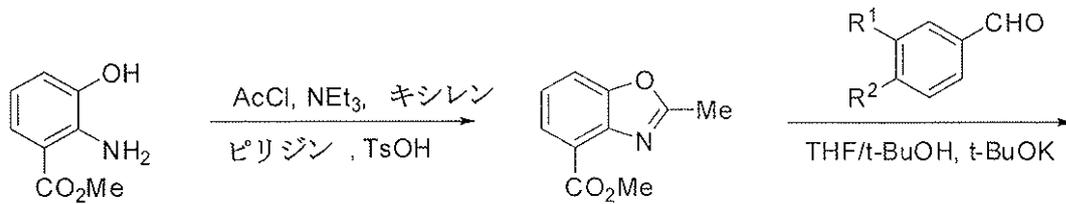
30

## 【0213】

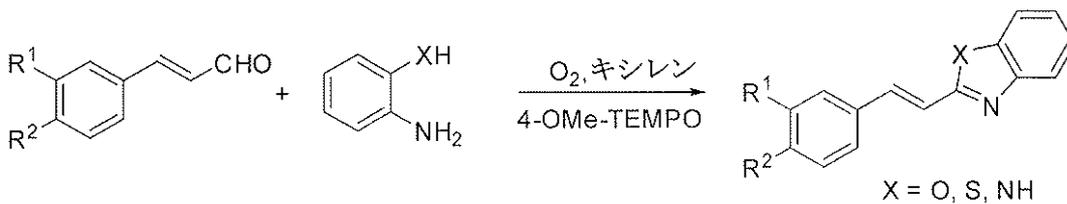
置換ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール及びベンゾイミダゾールは、2-アミノフェノール、2-アミノチオフェノール及びo-フェニレンジアミンとアルデヒドと、触媒として4-メトキシ-TEMPOラジカルを用いる反応により得ることができる。

40

## 【化53】

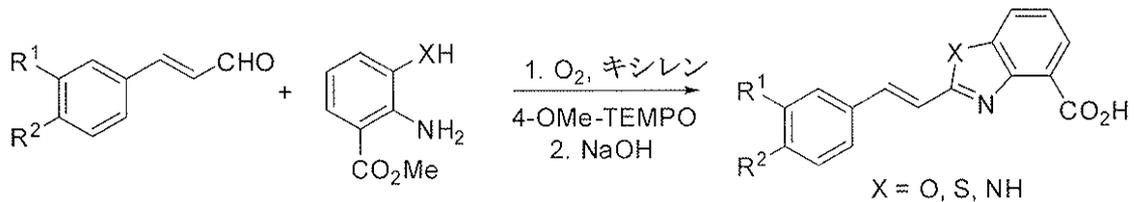


10



20

Ang Chem Int Ed 47 (48), 9330-9333, 2008.



## 【0214】

30

式(I)~(IV)の化合物及びこれらの合成における中間体は、標準的な仕上げ及び生成手順を使用して反応混合物から単離することができる。好適な手順としては、溶媒抽出、クロマトグラフィー(薄層または厚層クロマトグラフィー、HPLC、フラッシュクロマトグラフィー、MPLCなど)、再結晶などが挙げられる。

## 【0215】

本発明は、式(I)~(IV)の化合物の塩を含む。塩は、化合物の精製若しくは他のもの、たとえば医薬的に許容可能な酸付加塩などの製造における中間体として機能することができるか、またはこれらは同定、キャラクタリゼーション若しくは精製に有用でありうる。塩は分子の酸性または塩基性部分と連結して存在し得、酸付加塩、一級、二級、三級若しくは四級アンモニウム、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩として存在することができる。通常、酸付加塩は、酸と式(I)~(IV)の化合物との反応により製造する。アルカリ金属及びアルカリ土類金属塩は通常、所望の金属塩の水酸化物の形状と式(I)~(IV)の化合物との反応により製造する。

40

## 【0216】

酸付加塩は好ましくは、好適な酸、たとえば無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸若しくはリン酸、または有機酸、たとえば有機カルボン酸、たとえばグリコール酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、o-アセトキシ安息香酸、または有機スルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエン-p-スルホン酸、若しくはナフタレン-2-スルホン酸との医薬的に許容可能な、非毒性付加塩である。

50

## 【0217】

本発明は、式(I)~(IV)の化合物のエステルも包含し、かかるエステルとしては、アルキルエステルなどの脂肪族エステルがある。式(I)~(IV)の化合物のエステルは、医薬的に許容可能な代謝的に不安定な(metabolically labile)エステルである。これらは、インビボで加水分解して式(I)~(IV)の化合物及び医薬的に許容可能なアルコールを提供する式(I)~(IV)の化合物のエステル誘導体である。代謝的に不安定なエステルの例としては、アルカノールと共に形成されたエステルが挙げられ、ここで前記アルカノール部分は任意にアルコキシ基で置換されていてもよく、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール及びメトキシエタノールが挙げられる。

## 【0218】

様々な態様の化合物は、容易に利用可能な出発物質を使用して、当業界で利用可能な方法を使用して、上記の反応経路及び合成スキームを使用して製造することができる。当業者は、記載された化学反応は他の多くの化合物を製造するために容易に適合させえることを理解するだろう。たとえば、例示していない化合物の合成は、当業者には明らかな変形、たとえば干渉基を好適に保護することにより、当業界で知られる好適な試薬に変更することにより、または反応条件を日常的に変更することによってうまく実施することができる。有機合成における好適な保護基のリストは、T.W.Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、第三版、John Wiley & Sons、1991年に知見することができる。化合物を合成するのに有用な試薬は、当業界で知られる方法に従って得ることができるか、または製造することができる。

## 【0219】

式(I)~(IV)の化合物の抗線維症効果は、以下の方法のいずれかを使用して試験することができる。

## 【0220】

(i)成長因子 -刺激を形質転換した後、プロリン取り込みを測定することにより、腎臓細胞株において；

(ii)マトリックス合成は、血小板由来の成長因子(PDGF)により刺激することができる。従って、PDGFと共に培養したメサンギウム細胞を使用して、プロリン取り込みを立証することができ、これは、マトリックス合成の指標であるので、線維症のモデルである；または

(iii)マトリックス合成は、アンジオテンシンIIまたは形質転換成長因子ベータ(TGF- $\beta$ )の両方により刺激することができる。従って、アンジオテンシンIIまたはTGF- $\beta$  と培養した新生児線維芽細胞を使用して、プロリン取り込みを立証することができ、これはマトリックス合成の指標であるので、線維症のモデルである。

## 【0221】

本発明の化合物と共に使用するための材料及び方法の例を提供する。これらの実施例において、以下の記載の具体的な特徴は上記記載の一般性を限定するものではないことを理解すべきである。

## 【実施例】

## 【0222】

エレクトロスプレーイオン化(ESI)高解像度質量分析(HRMS)は、FinniganハイブリッドLTQ-FT質量分析計(Thermo Electron Corp.)で得た。核磁気共鳴( $^1\text{H-NMR}$ )及びプロトンデカップル炭素核磁気共鳴( $^{13}\text{C-NMR}$ )スペクトルは、 $^1\text{H}$ については400及び500MHz、 $^{13}\text{C}$ については100または125MHzで操作するUnity 400、Innova 400またはInnova 500装置(Melbourne, Australia)で得た。全てのシグナルは、溶媒ピークを参照した( $\text{CDCl}_3$ :  $^1\text{H}$ に関しては7.26ppm及び $^{13}\text{C}$ に関しては77.0ppm;  $\text{DMSO-d}_6$ :  $^1\text{H}$ に関しては2.49ppm及び $^{13}\text{C}$ に関しては39.5ppm)。赤外線(IR)スペクトルは、セレン化亜鉛/ダイヤモンド・ユニバーサルATRサンプリングアクセサリを付けたPerkin Elmer Spectrum-One FT-IR分光計で得た。融点は、Reichert-Jungホットステージ装置を使用して、補正した。分析薄層クロマトグラフィ(TLC)は、2mm厚のシリカゲルGF<sub>254</sub>で実施した。化合物は、エタノール中20%w/wリ

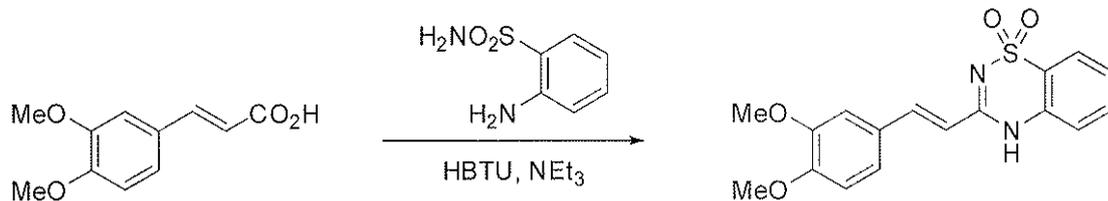
ンモリブデン酸、水中20%w/w過マンガン酸カリウムまたはUV(365nm)下で可視化した。フラッシュクロマトグラフィーはメルクシリカゲル(Merck Silica Gel)60で実施した。ペトロール(petrol)は、40~60 で沸騰する画分をさす。他の全ての試薬は入手したままで使用した。

## 【 0 2 2 3 】

## 式(I)~(IV)の化合物の合成

(E)-3-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エテニル]-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキソド(FT98)

## 【化54】



FT98

2-アミノベンゼンスルホンアミド(0.25g, 1.4mmol)を、MeCN(5ml)中の(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸(0.25g, 1.2mmol)、HBTU(0.55g, 1.4mmol)及びNEt<sub>3</sub>(0.67mL, 4.8mmol)の懸濁液に添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。MeCN(5mL)中の過剰量のNEt<sub>3</sub>(0.67mL, 4.8mmol)を添加し、反応物を室温で64時間攪拌した。この溶液を酸性化し、沈殿を濾過により集めた。熱EtOH(15mL)を粗な生成物に添加して、未溶解固体を熱時濾過により集めると、(E)-3-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エテニル]-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキソド(58mg, 14%)が無色結晶質固体状で得られた。融点：276~279。

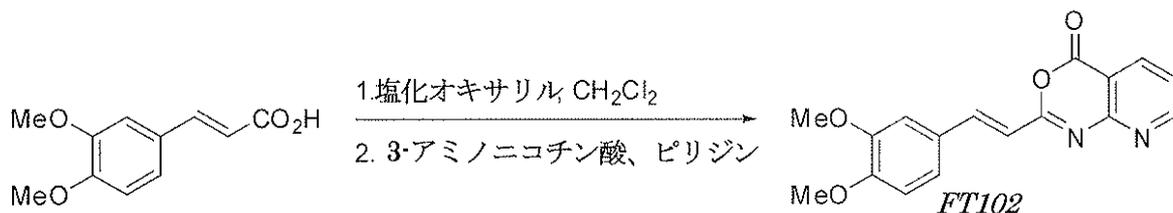
## 【化55】

$\delta_H$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.75 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.05 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.29 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 7.31 (s, 1H, H<sup>2</sup>), 7.38 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.45 (t, *J*<sub>5,6</sub> = *J*<sub>6,7</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 7.68 (t, *J*<sub>6,7</sub> = *J*<sub>7,8</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 7.80 (d, *J*<sub>7,8</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 7.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH=CHCO), 12.13 (s, 1H, NH);  $\delta_C$  (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 55.4, 55.6, 110.3, 111.8, 116.6, 117.6, 122.0, 122.7, 123.3, 126.3, 126.9, 133.0, 135.2, 142.2, 149.0, 151.1, 153.5; HRMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 計算値 345.0904, 実測値 345.0900;  $\nu_{max}$  756, 1134, 1263, 1513, 1568, 1600, 3024, 3117, 3163, 3200 cm<sup>-1</sup>.

## 【 0 2 2 4 】

(E)-2-(3,4-ジメトキシスチリル)-4H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-4-オン(FT102)

## 【化56】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中の(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸(0.25g, 1.2mmol)の懸濁

10

20

30

40

50

液を塩化オキサリル(0.41mL, 4.8mmol)で処理した。この溶液を室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去すると、黄色い固体状の酸クロリドが得られた。3-アミノニコチン酸(0.25g, 1.4mmol)をピリジン(2.0mL)中の酸クロリド(1.2mmol)の溶液に添加し、懸濁液を室温で7日間攪拌した。この溶液を水で希釈し、沈殿を濾過により集めると、緑~黄色固体状の(E)-2-(3,4-ジメトキシスチリル)-4H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-4-オン(0.16g, 41%)が得られた。融点: 228~231。

## 【化57】

$\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.99 (d,  $J=16.5$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.02 (d,  $J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.37 (d,  $J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 7.49 (s, 1H, H<sup>2</sup>), 7.55 (dd,  $J_{4,5}=8.0$ ,  $J_{5,6}=4.0$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.82 (d,  $J=16.5$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.47 (d,  $J_{4,5}=8.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 8.95 (d,  $J_{5,6}=4.0$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>);  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) 55.6, 55.7, 110.5, 111.6, 112.9, 116.5, 123.4, 127.2, 137.3, 143.0, 149.1, 151.3, 157.1, 157.5, 159.4, 160.1; HRMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 計算値 311.1026, 実測値 311.1025;  $\nu_{\text{max}}$  798, 1024, 1417, 1563, 1757, 2836, 2958 cm<sup>-1</sup>.

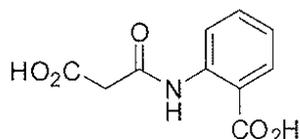
10

## 【0225】

(E)-2-(3,4-ジメトキシスチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(FT106)  
2-[(カルボキシアセチル)アミノ]安息香酸

20

## 【化58】



アントラニル酸(300g, 2.08mol)をトルエン(2.0L)中のメルドラム酸(272g, 1.98mol)の溶液に添加した。反応フラスコにディーン・スターク装置をつけて、懸濁液を加熱して3時間還流した。この懸濁液を冷却し、濾過し、トルエンで洗浄し、乾燥した。2-[(カルボキシアセチル)アミノ]安息香酸(381g, 86%)が無色固体状で得られた。融点: 171~173。

30

## 【化59】

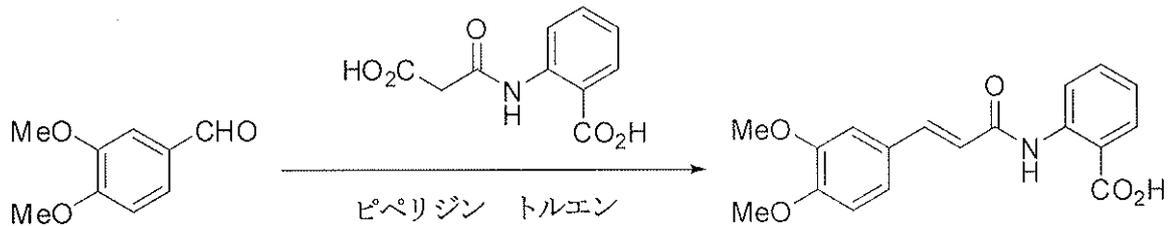
$\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.45 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.16 (t,  $J_{3,4}=J_{4,5}=8.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.59 (td,  $J_{4,5}=J_{5,6}=8.0$ ,  $J_{3,5}=1.5$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.97 (dd,  $J_{3,4}=8.0$ ,  $J_{3,5}=1.5$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.44 (d,  $J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 11.27 (s, 1H, NH), 12.83 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 13.57 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H);  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) 45.0, 117.0, 120.3, 123.1, 131.2, 134.1, 140.4, 164.9, 169.1, 169.3;  $\nu_{\text{max}}$  760, 1234, 1385, 1544, 1684, 1712, 2653, 2964, 3119 cm<sup>-1</sup>.

40

## 【0226】

(E)-2-[[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸(トラニラスト)

## 【化60】



ピペリジン(0.96mL, 9.7mmol)をトルエン(5.0mL)中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド(1.6g, 9.7mmol)及び2-[(カルボキシアセチル)アミノ]安息香酸(1.9g, 8.6mmol)の懸濁液に添加した。反応フラスコにディーンスターク装置をつけ、加熱して4時間還流させてから、室温に冷却した。得られた懸濁液を濾過し、トルエンで洗浄した。ピペリジニウム塩をMeOH(5.0mL)と水(2.0mL)に40 で溶かし、この溶液を濃HClで酸性化した。沈殿物を濾過すると、黄色結晶質固体状の(E)-2-[[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸(トラニラスト)(2.1g, 74%)が得られた。融点：208~209 。文献値<sup>2</sup>：206 。

10

## 【化61】

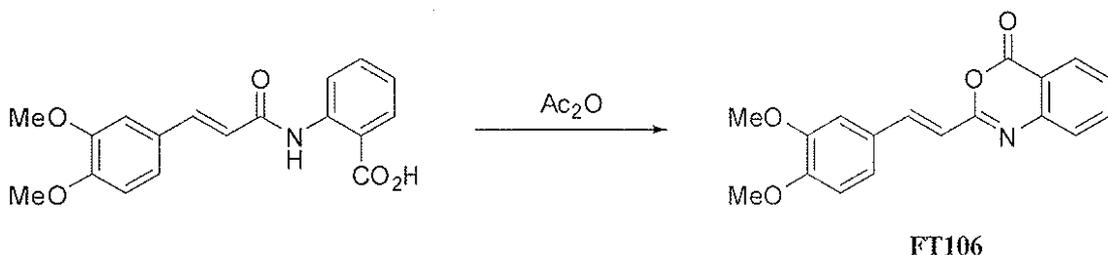
$\delta_H$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.79 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH=CHCO), 6.99 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 8.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>'), 7.16 (t, *J*<sub>3,4</sub> = *J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.25 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 8.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>'), 7.38 (s, 1H, H<sub>2</sub>'), 7.56 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.61 (t, *J*<sub>4,5</sub> = *J*<sub>5,6</sub> = 7.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.00 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 7.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.62 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 7.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 11.30 (s, 1H, NH), 13.61 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H).

20

## 【0227】

(E)-2-(3,4-ジメトキシスチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(FT106)

## 【化62】



30

無水酢酸(3mL)中の(E)-2-[[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸(0.5g, 1.5mmol)の溶液を加熱して3時間還流して攪拌した。この反応物を室温に冷却し、得られた懸濁液を水で希釈した。この懸濁液を室温で1時間攪拌し、沈殿物を濾過により集めると、黄色結晶質固体状の(E)-2-(3,4-ジメトキシスチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(0.41g, 88%)が得られた。融点：175~179 。

40

## 【化63】

$\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.94 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.02 (d,  $J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.35 (dd,  $J_{5,6}=8.0$ ,  $J_{2,6}=1.5$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 7.47 (d,  $J_{2,6}=1.5$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.58 (t,  $J_{3,4}=J_{4,5}=8.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.61 (d,  $J_{3,4}=8.0$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 7.73 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.92 (t,  $J_{4,5}=J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 8.12 (d,  $J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>);  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) 55.5, 55.6, 110.3, 111.6, 116.6, 122.9, 126.5, 127.4, 128.0, 128.0, 128.1, 136.8, 141.4, 146.8, 149.0, 150.9, 157.3, 158.8; HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 計算値 310.1074, 実測値 310.1073;  $\nu_{\text{max}}$  1020, 1254, 1515, 1634, 1755, 2835, 2940 cm<sup>-1</sup>.

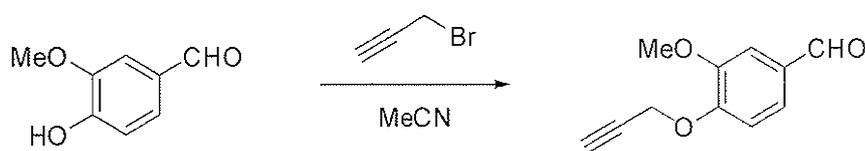
10

## 【0228】

(E)-2-(3-メトキシ-4-プロパルギルオキシチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン (FT107)

3-メトキシ-4-プロパルギルオキシベンズアルデヒド

## 【化64】



20

臭化プロパルギル(293mL, 80%w/v, 1.97mol)をMeCN(2.0L)中のパニリン(250g, 1.64mol)及び炭酸カリウム(681g, 4.93mol)の懸濁液に添加した。この懸濁液を加熱して6時間還流し、溶媒を減圧下で除去した。水を添加し、水性相をEtOAcで抽出し、水、塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を減圧下で除去すると、黄色結晶質固体状の3-メトキシ-4-プロパルギルオキシベンズアルデヒド(302g, 97%)が得られた。融点: 95。

30

## 【化65】

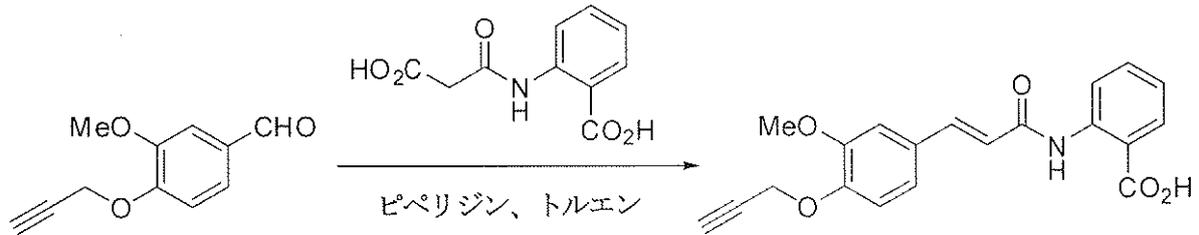
$\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.56 (t,  $J=2.5$  Hz, 1H, C≡CH), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.86 (d,  $J=2.5$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.14 (d,  $J_{5,6}=6.8$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.44 (d,  $J_{2,6}=1.4$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.47 (dd,  $J_{5,6}=6.8$ ,  $J_{2,6}=1.4$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 9.87 (s, 1H, CHO);  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 56.0, 56.6, 77.2, 77.4, 109.4, 112.5, 126.3, 130.9, 150.0, 152.1, 190.9; HRMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>計算値 191.0703 実測値 191.0706;  $\nu_{\text{max}}$  1006, 1130, 1259, 1586, 1677, 2119, 2845, 2932, 3266 cm<sup>-1</sup>.

40

## 【0229】

(E)-2-[[3-(3-メトキシ-4-プロパルギルオキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸

## 【化66】



ピペリジン(158mL, 1.59mol)をトルエン(1.5L)中の3-メトキシ-4-プロパルギルオキシベンズアルデヒド(302g, 1.59mol)及び2-[(カルボキシアセチル)アミノ]安息香酸(322g, 1.44mol)の懸濁液に添加した。反応フラスコにディーンスターク装置をつけ、加熱して30分間還流した。次いで反応物を室温に冷却し、得られた懸濁液を濾過し、トルエンで洗浄した。ピペリジニウム塩をMeOH(4L)及び水(1L)に50 で溶解し、溶液を50%AcOH水溶液で酸性化した。沈殿物を濾過し、粗な生成物をEtOH(35mL/g)から再結晶し、濾過し、冷EtOHで洗浄すると、黄色結晶質固体状の(E)-2-[[3-(3-メトキシ-4-プロパルギルオキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸(309g, 61%)が得られた。融点：201~203

10

## 【化67】

$\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.59 (t,  $J=2.4$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.84 (d,  $J=2.4$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.81 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.05 (d,  $J_{5,6}=8.4$  Hz, 1H,  $H^5$ ), 7.16 (t,  $J_{3,4}=J_{4,5}=8.0$  Hz, 1H,  $H^4$ ), 7.25 (d,  $J_{5,6}=8.4$  Hz, 1H,  $H^6$ ), 7.41 (s, 1H,  $H^2$ ), 7.56 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.61 (t,  $J_{4,5}=J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H,  $H^5$ ), 8.00 (d,  $J_{3,4}=8.0$  Hz, 1H,  $H^3$ ), 8.62 (d,  $J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H,  $H^6$ ), 11.31 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 13.57 (br s, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ );  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 55.6, 55.9, 78.6, 79.1, 110.8, 113.5, 116.6, 120.4, 120.4, 122.2, 122.7, 128.2, 131.2, 134.0, 141.0, 141.5, 148.3, 149.3, 164.1, 169.5; HRMS (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値352.1179, 実測値 352.1187;  $\nu_{\text{max}}$  755, 1010, 1140, 1253, 1502, 1582, 1657, 3278, 3522  $\text{cm}^{-1}$ .

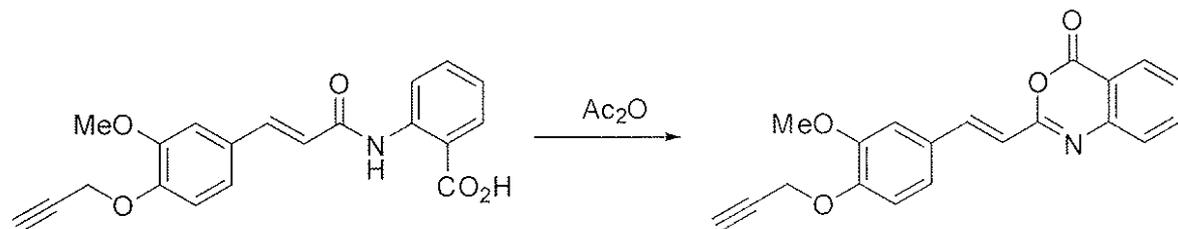
20

30

## 【0230】

(E)-2-(3-メトキシ-4-プロパルギルオキシスチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(FT107)

## 【化68】



FT107

(E)-2-[[3-(3-メトキシ-4-プロパルギルオキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸(0.5g, 1.4mmol)の無水酢酸(3mL)中の溶液を加熱して、3時間還流し、攪拌した。反応物を室温に冷却し、得られた懸濁液を水で希釈した。懸濁液を室温で1時間攪拌し、沈殿物を濾過により集めると、(E)-2-(3-メトキシ-4-プロパルギルオキシスチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(0.44g, 93%)が黄色結晶質固体状で得られた。融点

40

50

: 177 ~ 178 。

【化 6 9】

$\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.59 (m, 1H, C=CH), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.85 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.96 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.07 (d,  $J_{5,6} = 8.0$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>'), 7.34 (d,  $J_{5,6} = 8.0$ , 1H, H<sub>6</sub>'), 7.49 (s, 1H, H<sub>2</sub>'), 7.57 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>'), 7.60 (d,  $J_{3,4} = 8.0$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>'), 7.72 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.91 (t,  $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>'), 8.11 (d,  $J_{5,6} = 8.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>');  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) 55.7, 55.9, 78.5, 79.0, 110.8, 113.6, 117.0, 117.2, 122.3, 126.5, 128.0, 128.1, 128.3, 136.8, 141.2, 146.8, 148.5, 149.4, 157.2, 158.8; HRMS (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 計算値 334.1074, 実測値 334.1074;  $\nu_{\text{max}}$  970, 1136, 1270, 1471, 1743, 2135, 3268 cm<sup>-1</sup>.

10

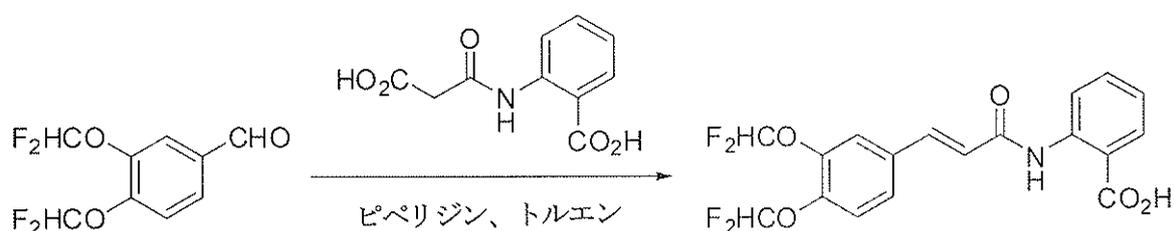
【 0 2 3 1】

(E)-2-(3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)スチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(FT108)

(E)-2-[[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸

20

【化 7 0】



ピペリジン(100  $\mu$ L, 1.01mmol)をトルエン(5.0mL)中の3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(240mg, 1.01mmol)及び2-[(カルボキシアセチル)アミノ]安息香酸(204 mg, 0.92mmol)の懸濁液に添加した。反応フラスコにディーンスターク装置をつけ、加熱して30分間還流した。次いで反応物を室温に冷却し、得られた懸濁液を濾過し、トルエンで洗浄した。ピペリジニウム塩をMeOH(5mL)及び水(2mL)に溶解し、溶液を50%AcOH水溶液で酸性化した。粗な生成物を濾過により集め、EtOH/水から再結晶化し、濾過し、水洗すると、無色結晶質固体状の(E)-2-[[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸(259mg, 71%)が得られた。融点: 190 ~ 193 。

30

## 【化71】

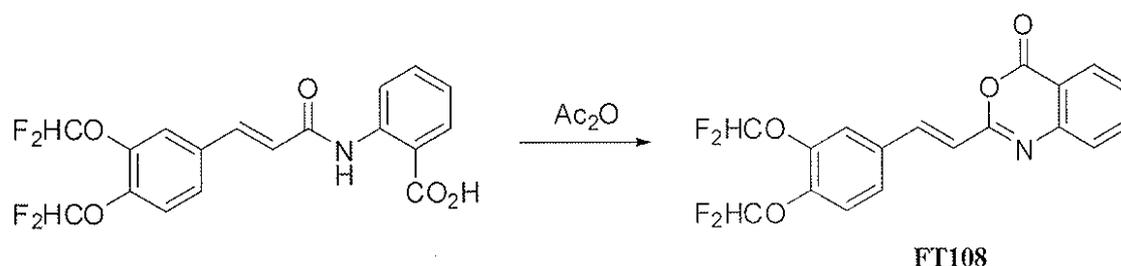
$\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 6.96 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.18 (t,  $J_{3,4}=J_{4,5}=8.0$  Hz, 1H, H4), 7.27 (t,  $J=73$  Hz, 2H, OCHF<sub>2</sub>), 7.38 (d,  $J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H5), 7.61 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.62 (t,  $J_{4,5}=J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H5), 7.78 (d,  $J_{2,6}=1.6$  Hz, 1H, H2'), 7.68 (dd,  $J_{5,6}=8.0$ ,  $J_{2,6}=1.6$  Hz, 1H, H6'), 8.00 (d,  $J_{3,4}=8.0$  Hz, 1H, H3), 8.69 (d,  $J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H6), 11.35 (s, 1H, NH), 13.56 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H);  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 116.3 (t,  $J=258$  Hz), 116.5 (t,  $J=258$  Hz), 117.0, 120.1, 120.5, 120.8, 123.0, 123.8, 126.7, 131.1, 132.8, 133.9, 139.3, 140.7, 141.9, 142.7, 163.5, 169.4; HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>5</sub> [M-H]<sup>-</sup> 計算値 398.0646, 実測値 398.0652;  $\nu_{\text{max}}$  1034, 1217, 1513, 1604, 1683, 2892, 3466 cm<sup>-1</sup>.

10

## 【0232】

(E)-2-(3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)スチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(FT108)

## 【化72】



20

無水酢酸(3mL)中の(E)-2-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸(0.5g, 1.2mmol)の溶液を加熱し、3時間還流し攪拌した。この反応物を室温に冷却し、得られた懸濁液を水で希釈した。この懸濁液を室温で1時間攪拌し、沈殿物を濾過により集めると、無色結晶質固体状の(E)-2-(3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)スチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(0.41g, 86%)が得られた。融点: 13~115。

30

## 【化73】

$\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.07 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.29 (t,  $J=74$  Hz, 1H, OCHF<sub>2</sub>), 7.28 (t,  $J=74$  Hz, 1H, OCHF<sub>2</sub>), 7.39 (d,  $J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H5), 7.60 (t,  $J_{3,4}=J_{4,5}=8.0$  Hz, 1H, H4), 7.62 (d,  $J_{3,4}=8.0$  Hz, 1H, H3), 7.75 (d,  $J_{5,6}=8.0$ , 1H, H6'), 7.76 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.87 (s, 1H, H2'), 7.92 (t,  $J_{4,5}=J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H5), 8.12 (d,  $J_{5,6}=8.0$  Hz, 1H, H6);  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) 116.3 (t,  $J=258$  Hz), 116.4 (t,  $J=258$  Hz), 116.9, 119.9, 120.6, 120.8, 126.5, 126.7, 128.1, 128.6, 132.9, 136.8, 139.0, 141.2, 142.0, 146.5, 156.5, 158.7; HRMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 計算値 382.0697, 実測値 382.0696;  $\nu_{\text{max}}$  969, 1042, 1087, 1123, 1279, 1383, 1472, 1595, 1747 cm<sup>-1</sup>.

40

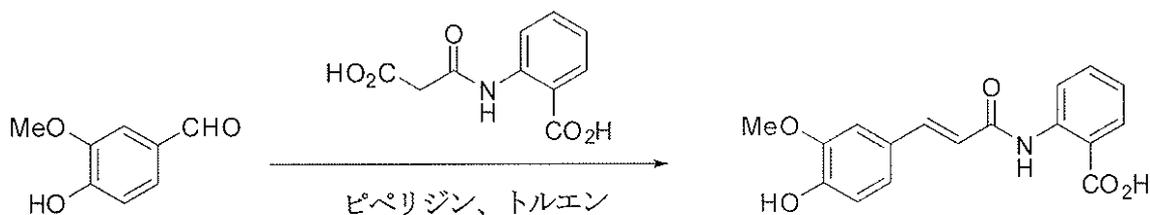
## 【0233】

(E)-2-(4-アセトキシ-3-メトキシスチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(FT109)

50

(E)-2-[[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸

【化74】



10

ピペリジン(0.50mL, 5.1mmol)を、トルエン(5.0mL)中の4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(0.77g, 5.1mmol)及び2-[(カルボキシアセチル)アミノ]安息香酸(1.0g, 4.5mmol)の懸濁液に添加した。反応フラスコにディーンスターク装置をつけ、加熱して3時間還流した。次いで室温に冷却し、得られた懸濁液を濾過し、トルエンで洗浄した。ピペリジニウム塩をMeOH(12.0mL)及び水(12.0mL)に40 で溶解し、この溶液を濃HClで酸性化した。沈殿物を濾過すると、黄色結晶質固体状の(E)-2-[[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸(1.1g, 78%)が得られた。融点：207.5~208.5。文献値<sup>5</sup>：230~233。

【化75】

$\delta_H$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.71 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH=CHCO), 6.80 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 8.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>'), 7.13 (dd, *J*<sub>5,6</sub> = 8.5, *J*<sub>2,6</sub> = 1.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>'), 7.15 (t, *J*<sub>3,4</sub> = *J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.34 (d, *J*<sub>2,6</sub> = 1.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>'), 7.52 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.60 (td, *J*<sub>4,5</sub> = *J*<sub>5,6</sub> = 8.0, *J*<sub>3,5</sub> = 2.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.00 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 8.0, *J*<sub>3,5</sub> = 2.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.62 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 9.57 (s, 1H, OH), 11.27 (s, 1H, NH), 13.61 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H).

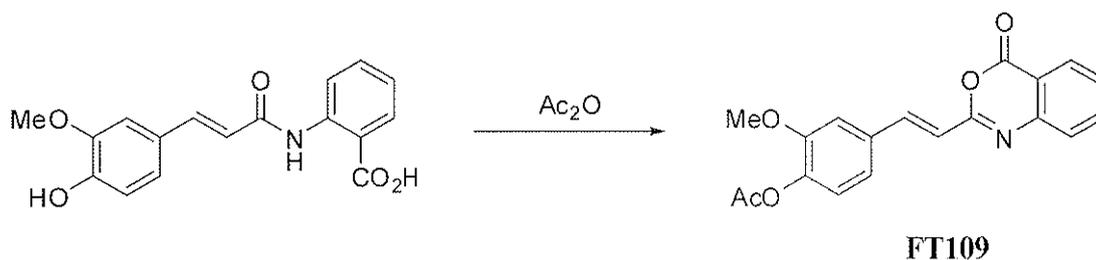
20

【0234】

(E)-2-(4-アセトキシ-3-メトキシスチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(FT109)

30

【化76】



FT109

40

無水酢酸(3mL)中の(E)-2-[[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸(0.5g, 1.6mmol)の溶液を加熱して、3時間還流し、攪拌した。この反応物を室温に冷却し、得られた懸濁液を水で希釈した。懸濁液を室温で1時間攪拌し、沈殿物を濾過により集めると、薄茶色固体状の(E)-2-(4-アセトキシ-3-メトキシスチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(0.52g, 97%)が得られた。融点：185~186。

## 【化 7 7】

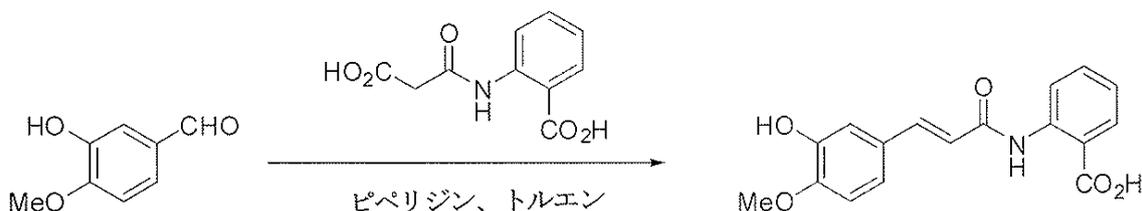
$\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 2.63 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.08 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.17 (d,  $J_{5,6} = 8.0$  Hz, 1H, H<sup>5'</sup>), 7.38 (d,  $J_{5,6} = 8.0$ , 1H, H<sup>6'</sup>), 7.59 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.61 (d,  $J_{3,4} = 8.0$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 7.63 (s, 1H, H<sup>2'</sup>), 7.76 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.92 (t,  $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 8.11 (d,  $J_{5,6} = 8.0$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>);  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 20.4, 56.0, 111.9, 116.9, 119.5, 121.4, 123.3, 126.6, 128.1, 128.4, 133.5, 136.8, 140.5, 140.9, 146.6, 151.2, 156.8, 168.4; HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 計 10  
算値 338.1023, 実測値 338.1023;  $\nu_{\text{max}}$  1197, 1214, 1593, 1635, 1748 cm<sup>-1</sup>.

## 【 0 2 3 5】

(E)-2-(3-アセトキシ-4-メトキシチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン (FT10)

(E)-2-[[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸

## 【化 7 8】



ピペリジン (0.25 mL, 2.5 mmol) を、トルエン (5.0 mL) 中の 3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (0.39 g, 2.5 mmol) 及び 2-[[カルボキシアセチル]アミノ]安息香酸 (0.50 g, 2.2 mmol) の懸濁液に添加した。反応フラスコにディーンスターク装置をつけ、加熱して 3 時間還流し、次いで室温に冷却した。得られた懸濁液を濾過し、トルエンで洗浄した。ピペリジニウム塩を MeOH (5.0 mL) と水 (2.0 mL) に 40 で溶解し、溶液を濃 HCl で酸性化した。沈殿物を濾過すると、黄色結晶質固体状の (E)-2-[[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸 (0.53 g, 76%) が得られた。融点: 215 ~ 216 。文献値<sup>5</sup>: 219 ~ 222 。

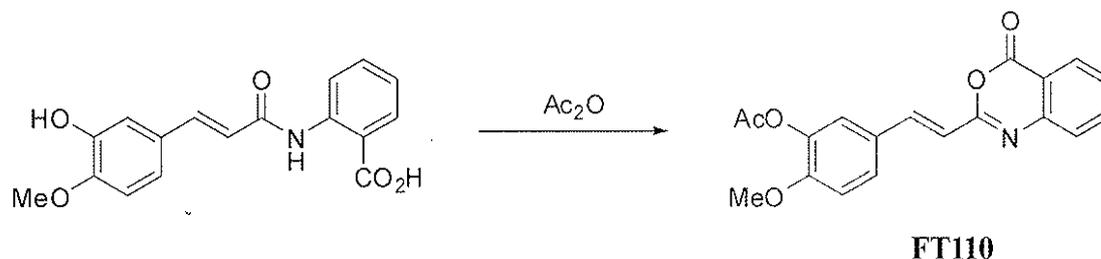
## 【化 7 9】

$\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.59 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, CH=CHCO), 6.80 (d,  $J_{5,6} = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>5'</sup>), 7.10–7.13 (m, 2H, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>), 7.15 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.47 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, CH=CHCO), 7.60 (td,  $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0$ ,  $J_{3,5} = 1.5$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.99 (dd,  $J_{3,4} = 8.0$ ,  $J_{3,5} = 1.5$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.58 (d,  $J_{5,6} = 8.0$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 11.25 (s, 1H, NH), 13.56 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H).

## 【 0 2 3 6】

(E)-2-(3-アセトキシ-4-メトキシチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン (FT10)

## 【化 8 0】



無水酢酸 (3mL) 中の (E)-2-[[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]安息香酸 (0.5g, 1.6mmol) の溶液を加熱して、3時間還流し、攪拌した。この反応物を室温に冷却し、得られた懸濁液を水で希釈した。懸濁液を室温で1時間攪拌し、沈殿物を濾過により集めると、黄色固体状の (E)-2-(3-アセトキシ-4-メトキシスチリル)-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン (0.50g, 93%) が得られた。融点：187~190。

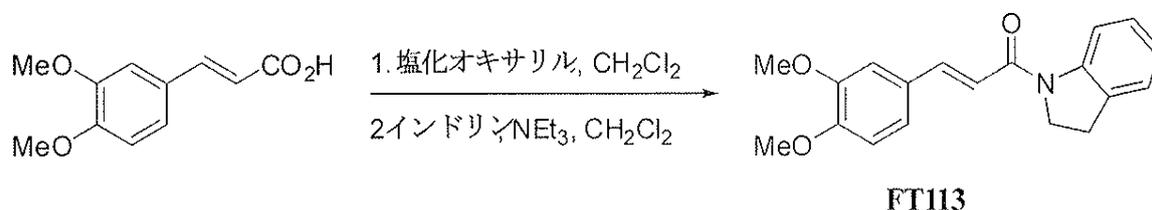
## 【化 8 1】

$\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 2.80 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.87 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.19 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.68 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 8.0, 1H, H<sup>6</sup>), 7.57 (t, *J*<sub>3,4</sub> = *J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.60 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 7.66 (s, 1H, H<sup>2</sup>), 7.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.89 (t, *J*<sub>4,5</sub> = *J*<sub>5,6</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 8.10 (d, *J*<sub>5,6</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sup>6</sup>);  $\delta_C$  (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 20.4, 56.1, 112.9, 116.7, 117.6, 122.1, 127.5, 128.0, 128.1, 128.2, 136.8, 139.6, 140.2, 146.7, 152.7, 157.0, 158.8, 168.4; HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 計算値 338.1023, 実測値 338.1023;  $\nu_{max}$  1197, 1268, 1588, 1631, 1752 cm<sup>-1</sup>.

## 【 0 2 3 7】

(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(インドリン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン (FT113)

## 【化 8 2】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 中の (E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸 (0.50g, 2.4mmol) の懸濁液を塩化オキサリル (0.80mL, 9.6mmol) で処理した。この溶液を室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去すると、酸クロリドが得られた。インドリン (0.27g, 2.4mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) と NEt<sub>3</sub> (0.67mL, 4.8mmol) 中の酸クロリドの溶液に添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、得られた沈殿物を濾過により集め、EtOAc から再結晶化すると、無色結晶質固体状の (E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(インドリン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン (0.15g, 20%) が得られた。融点：118~120。

## 【化 8 3】

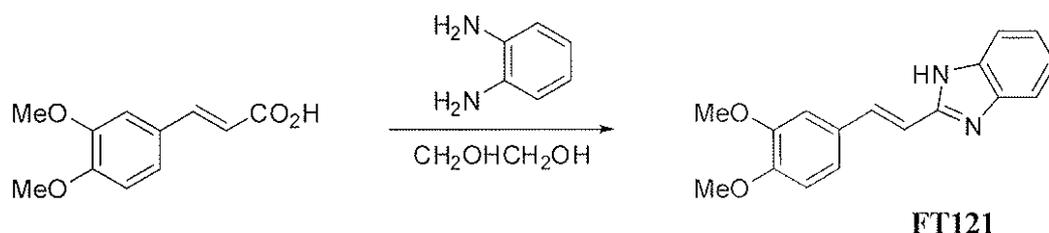
$\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.18 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.33 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.98-7.02 (m, 3H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ), 7.16 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.25 (d,  $J_{5,6} = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.26 (dd,  $J_{5,6} = 8.0$  Hz,  $J_{2,6} = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.38 (d,  $J_{2,6} = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.58 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 8.19 (m, 1H,  $\text{H}_3$ );  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) 27.3, 47.7, 55.5, 55.6, 110.6, 111.6, 116.4, 117.5, 122.6, 123.3, 124.8, 126.9, 127.7, 132.2, 142.3, 143.1, 148.9, 150.6, 163.9; HRMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値 310.1438, 実測値 310.1437;  $\nu_{\text{max}}$  1025, 1145, 1262, 1398, 1510, 1646  $\text{cm}^{-1}$ .

10

## 【 0 2 3 8】

(E)-2-(3,4-ジメトキシチリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(FT121)

## 【化 8 4】



20

エチレングリコール(10mL)中の(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸(416mg, 2.0mmol)及びo-フェニレンジアミン硫酸(412mg, 2.0mmol)の混合物を加熱して3時間還流した。次いでこの混合物を室温に冷却し、水(50mL)に注いだ。溶液のpHは $\text{NaHCO}_3$ で $>7$ に調節し、DCMで抽出した。有機層を飽和 $\text{NaCl}$ 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、溶離液として石油エーテル/酢酸エチル2:1(v:v)を使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、(E)-2-(3,4-ジメトキシチリル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(130mg, 23%)が得られた。

30

## 【化 8 5】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.06 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.59 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.64 (m, 2H); LC-MS (ES-APD); rt 7.55 分;  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値 281.1, 実測値 281.1.

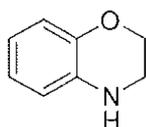
## 【 0 2 3 9】

(E)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン(FT122)

40

3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン

## 【化 8 6】



乾燥DMF(10mL)中の2-アミノフェノール(1.0g, 9.2mmol)及び炭酸カリウム(6.36g, 46mmol)の懸濁液に、1,2-ジブロモエタン(2.59g, 13.8mmol)を添加した。次いで混合物を125

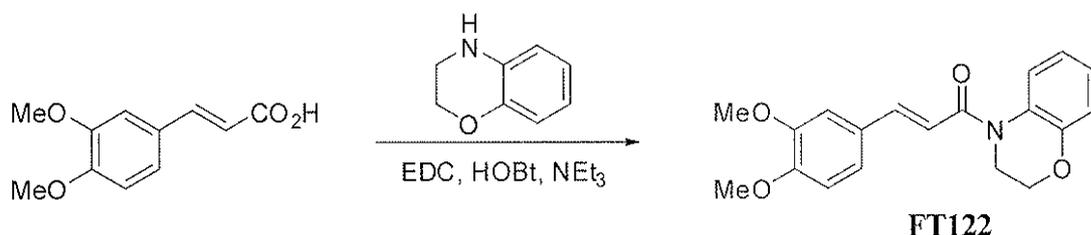
50

で15時間加熱した。冷却後、混合物を砕いた氷で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル1:10(v:v)を使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、赤い油状の3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン(0.81g, 65%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温7.51分; m/z C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO[M+H]<sup>+</sup>の計算値: 136.1; 実測値: 136.1。

【0240】

(E)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン(FT122)

【化87】



DCM(15mL)中の(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸(0.46g, 2.22mmol)及び3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン(0.20g, 1.48mmol)の溶液に、EDC.HCl(0.71g, 3.70mmol)、HOBT(0.60g, 3.70mmol)及びEt<sub>3</sub>N(0.37g, 3.70mmol)を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。溶離液として石油エーテル/酢酸エチル5:1(v:v)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、(E)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン(230mg, 32%)が得られた。

【化88】

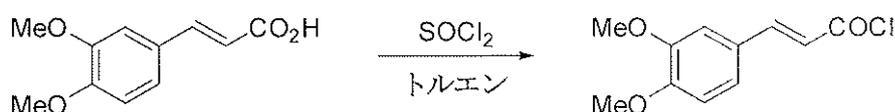
<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.08(m, 2H), 4.37(m, 2H), 6.86(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90(m, 1H), 6.92(d, J=15.2 Hz, 1H), 6.96(dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.99(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.08-7.13(m, 2H), 7.20(br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.02(d, J=15.6 Hz, 1H); LC-MS(ES-API); rt 8.72分; m/z C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> 計算値 326.1, 実測値 326.1。

【0241】

(E)-1-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-3-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(FT123)

(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイルクロリド

【化89】



トルエン(10mL)中の3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸(416mg, 2mmol)の懸濁液に、塩化チオニル(1.45mL, 20mmol)を添加した。この溶液を50℃で1時間加熱し、溶媒を減圧下で除去すると、(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイルクロリドが得られ、これを精製することなく次段階で使用した。

【0242】

(E)-1-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-

10

20

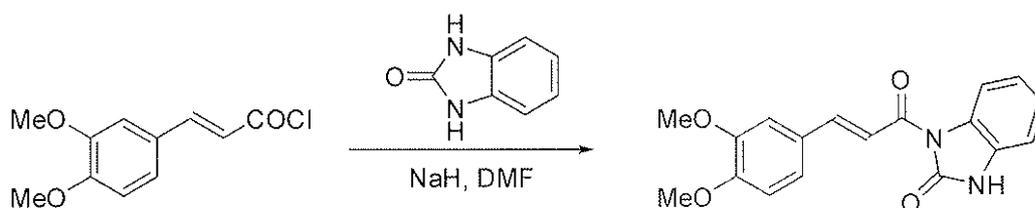
30

40

50

オン

【化90】

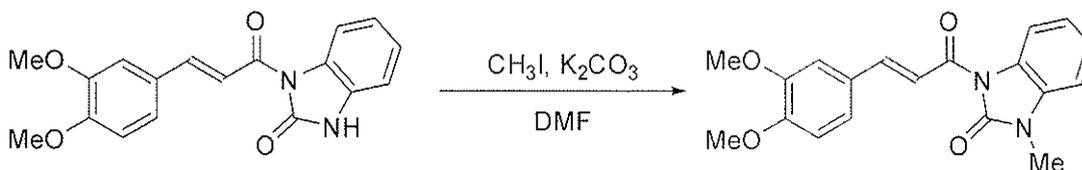


DMF(10mL)中の1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(268mg, 2mmol)の懸濁液に、0  
 で60%油性(oily)水素化ナトリウム(88mg, 2.2mmol)を添加した。水素の発生が停止したら  
 、DMF(3mL)中の(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイルクロリド(240mg, 0.75mmol  
 )の溶液を添加し、反応混合物を放置して室温に温め、1時間攪拌した。反応物は1N塩酸を  
 添加してクエンチし、DCMで抽出した。混和した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム  
 上で乾燥した。減圧下で濃縮した後、残渣をフラッシュカラム(ヘキサン-EtOAc, 25:10)  
 で精製すると、(E)-1-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-1H-ベンゾ[d]イミダ  
 ゴール-2(3H)-オン(240mg, 37%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温9.02分; m/z C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N  
 2O<sub>4</sub>の計算値: [M+H]<sup>+</sup>325.1; 実測値: 325.0及び347.0([M+Na]<sup>+</sup>)。 10

【0243】

(E)-1-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-3-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾ  
 ール-2(3H)-オン(FT123) 20

【化91】



FT123

DMF(5mL)中の(E)-1-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-1H-ベンゾ[d]イミダ  
 ゴール-2(3H)-オン(240mg, 0.75mmol)、ヨードメタン(68uL, 1.1mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(204mg,  
 1.5mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を水でクエンチし、DCMで抽出した  
 。混和した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した  
 。残渣をEtOHから再結晶して精製すると、(E)-1-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロ  
 イル)-3-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(200mg, 79%)が得られた。 30

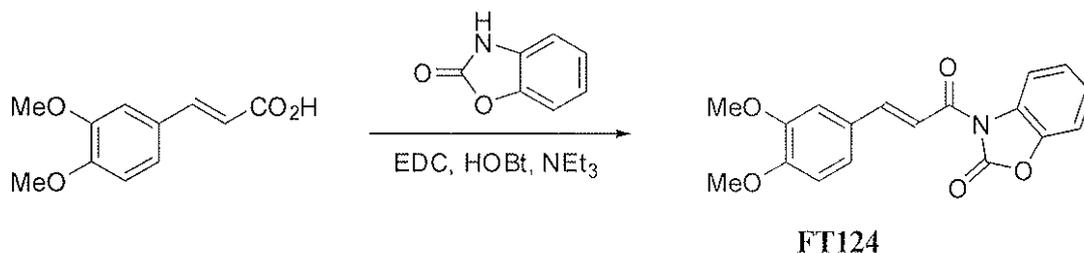
【化92】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.46 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz,  
 1H), 7.01 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 4H), 7.98 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J  
 = 15.6 Hz, 1H) 8.32 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H); LC-MS (ES-APD); rt 9.05 分; m/z  
 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 計算値 339.1, 実測値 339.0 及び 361.0 ([M+Na]<sup>+</sup>)。 40

【0244】

(E)-3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン  
 (FT124)

## 【化93】



DCM(10mL)中の(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸(208mg, 1.0mmol)及びベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(162mg, 1.2mmol)の溶液に、EDC.HCl(230mg, 1.2mmol)、HOBT(196mg, 1.2mmol)及びEt<sub>3</sub>N(304mg, 3.0mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル3:2(v:v)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、(E)-3-(3-(3,4-d)アクリロイル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(225mg, 70%)が得られた。

10

## 【化94】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.84 (s, 6H), 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.76 (d, *J*=15.6Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=16Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H);

LC-MS (ES-API); rt 9.08 分; m/z C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> [M+ Na]<sup>+</sup> 計算値 348.1, 実測値 348.1.

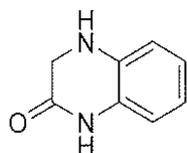
20

## 【0245】

(E)-4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン(FT125)

3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン

## 【化95】



30

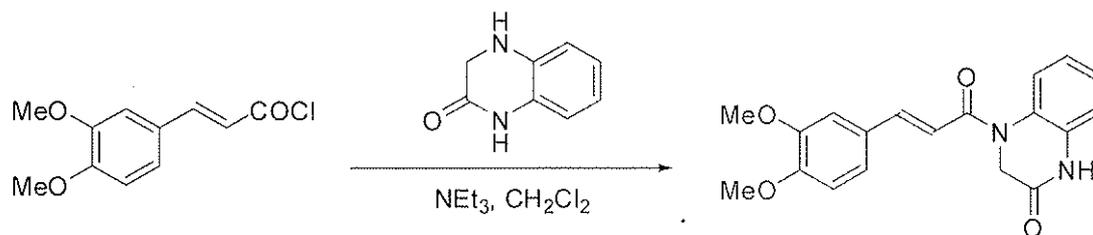
DMF(50mL)中のo-フェニレンジアミン(1.08g, 10mmol)の溶液に、Et<sub>3</sub>N(2.9mL, 21mmol)及びエチル2-プロモアセテート(1.2mL, 11mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで80℃で3時間攪拌した。DMFを減圧下、蒸発させ、反応混合物をH<sub>2</sub>OとEtOAcの間で分配した。EtOAc層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗な残渣は、石油エーテル/EtOAc(4/1)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、黄色固体状の3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン(560mg, 38%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温7.40分; m/z C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O 計算値 [M+H]<sup>+</sup>: 149.0; 実測値: 149.0。

40

## 【0246】

(E)-4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン(FT125)

## 【化96】



## FT125

無水THF(15mL)中の3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン(142mg, 0.96mmol)及びトリエチルアミン(0.16mL, 1.14mmol)の攪拌溶液に、0 でTHF(2mL)中の(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイルクロリドの溶液を滴下添加した。この反応混合物を室温に放置して温め、2時間添加した。反応物を1N塩酸を添加してクエンチし、DCMで抽出した。混和した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮すると、粗な生成物が得られた。これをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc, 25:10)で精製すると、(E)-4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン(160mg, 47%)が得られた。

10

## 【化97】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.63 (br s, 2H), 6.71 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J=7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J=7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.28 (br d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 8.89 (s, 1H); LC-MS (ES-APD); rt 8.14 分;  $m/z$   $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値 339.1, 実測値 339.0。

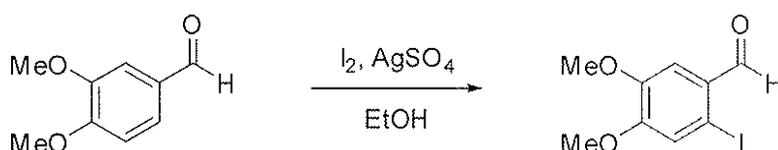
20

## 【0247】

2-(5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボキサミド)安息香酸(FT126)  
2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド

30

## 【化98】



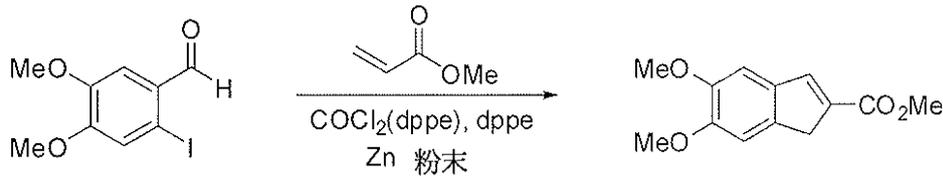
EtOH(100mL)中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド(2.00g, 12.0mmol)の溶液に、窒素下でヨウ素(3.65g, 14.4mmol)と硫酸銀(4.49g, 14.4mmol)を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を除去し、水を添加し、混合物をDCMで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。溶離液として石油エーテル/酢酸エチル2:1(v:v)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド(2.81g, 80%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温8.52分;  $m/z$   $\text{C}_9\text{H}_9\text{IO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値: 293.0; 実測値: 293.0。

40

## 【0248】

メチル5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボキシレート

## 【化99】



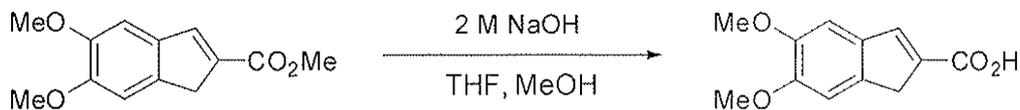
2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド(292mg, 1.0mmol)、 $\text{CoCl}_2(\text{dppe})$  錯体(26.4mg, 0.05mmol)、dppe(19.9mg, 0.05mmol)及び亜鉛粉末(179.8mg, 2.75mmol)をバイアルにいれ、これを隔膜(septum)でシールし、数回窒素でフラッシュした。アセトニトリル(3mL)及びメチルアクリレート(172mg, 2.0mmol)を順に添加し、混合物を80℃で一晩加熱した。次いで水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を減圧下で濃縮し、溶離液として石油エーテル/酢酸エチル8:1(v:v)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボキシレート(50mg, 21%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温7.89分; m/z  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$  [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 235.1; 実測値: 235.1。

10

## 【0249】

5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボン酸

## 【化100】



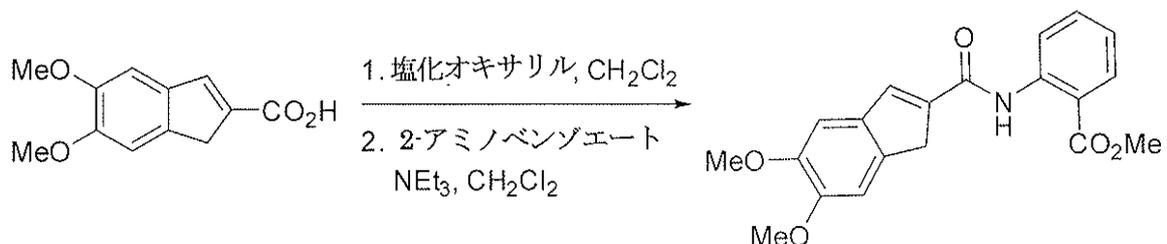
THF(8mL)及びMeOH(4mL)中のメチル5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボキシレート(30mg, 1.41mmol)の攪拌溶液に、2N NaOH溶液(3.5mL)を室温で滴下添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、反応物を1N HCl溶液でクエンチした。次いで混合物を水で希釈し、得られた懸濁液を濾過し、固体を真空下で乾燥すると、5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボン酸(150mg, 48%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温8.44分; m/z  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$  [M-H]<sup>-</sup> 計算値: 219.1; 実測値: 219.1。

30

## 【0250】

メチル2-(5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボキサミド)ベンゾエート

## 【化101】



40

DCM(10mL)中の5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボン酸(230mg, 1.05mmol)及びDMF(20μL)の攪拌混合物に、塩化オキサリル(267mg, 2.10mmol)を室温で滴下添加した。得られた混合物を2時間攪拌し、次いで濃縮し、高真空下で乾燥した。得られた酸クロリドをDCM(10mL)に取り出し、0℃でDCM(10mM)中のメチル2-アミノベンゾエート(174mg, 1.16mmol)及びトリエチルアミン(159.1mg, 1.58mmol)の攪拌混合物に滴下添加した。次いで混合物を室温で一晩攪拌してから、水を添加し、DCMで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。溶離液として石油エーテル/酢酸エチル5:1(v:v)を使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製すると、メチル2-(5,6-ジメトキ

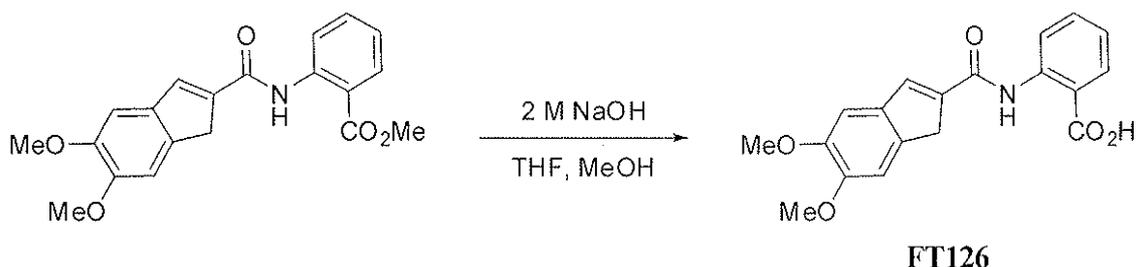
50

シ-1H-インデン-2-カルボキサミド)ベンゾエート(140mg, 38%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温9.35分;  $m/z$   $C_{20}H_{19}NO_5$  [M+H]<sup>+</sup>計算値: 354.1; 実測値: 354.1。

【0251】

2-(5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボキサミド)安息香酸(FT126)

【化102】



10

THF(6mL)及びMeOH(3mL)中のメチル2-(5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボキサミド)ベンゾエート(120mg, 0.34mmol)の攪拌溶液に、2N NaOH溶液(0.85mL)を滴下添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで1N HCl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機抽出物を飽和NaCl水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。次いで溶媒を減圧下で除去すると、2-(5,6-ジメトキシ-1H-インデン-2-カルボキサミド)安息香酸(100mg, 87%)が得られた。

20

【化103】

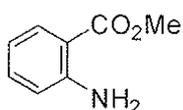
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.72 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 8.04 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 11.91 (s, 1H); LC-MS (ES-API); rt 9.23 分;  $m/z$   $C_{19}H_{17}NO_5$  [M·H]<sup>+</sup> 計算値 338.1, 実測値 338.1。

【0252】

2-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキサミド)安息香酸(FT127)

メチル2-アミノベンゾエート

【化104】



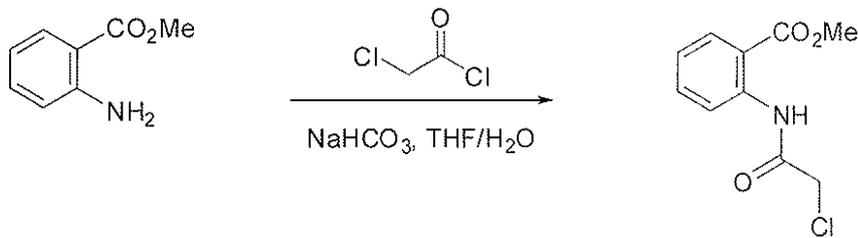
MeOH(70mL)中の2-アミノ安息香酸(2.0g, 14.59mmol)の攪拌溶液に、0 でSOCl<sub>2</sub>(7.4g, 145.9mmol)を滴下添加した。混合物を還流下で一晩加熱し、次いで減圧下で濃縮した。DCM及び飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を添加し、水性相をDCMで抽出した。混和した有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮すると、メチル2-アミノベンゾエート(2.05g, 93%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温8.46分;  $m/z$   $C_8H_9NO_2$  [M+H]<sup>+</sup>計算値: 152.0; 実測値: 152.1。

40

【0253】

メチル2-(2-クロロアセトアミド)ベンゾエート

## 【化105】



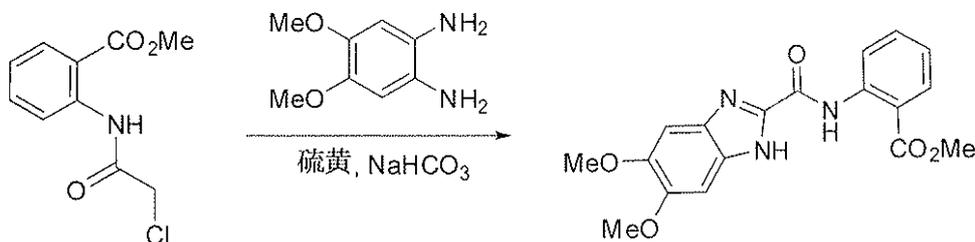
THF(12mL)及び水(12mL)中のメチル2-アミノベンゾエート(906mg, 6.0mmol)及びNaHCO<sub>3</sub>(554.4mg, 6.6mmol)の攪拌溶液に、0 で2-クロロアセチルクロリド(806mg, 7.2mmol)を滴下添加した。2時間後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮すると、粗な生成物が得られた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、メチル2-(2-クロロアセトアミド)ベンゾエート(1.31g, 96%)が得られた。LC-MS(ES-API) ; 室温8.65分 ; m/z C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>[M+Na]<sup>+</sup>計算値 : 250.0 ; 実測値 : 250.0。

10

## 【0254】

メチル2-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキサミド)ベンゾエート

## 【化106】



20

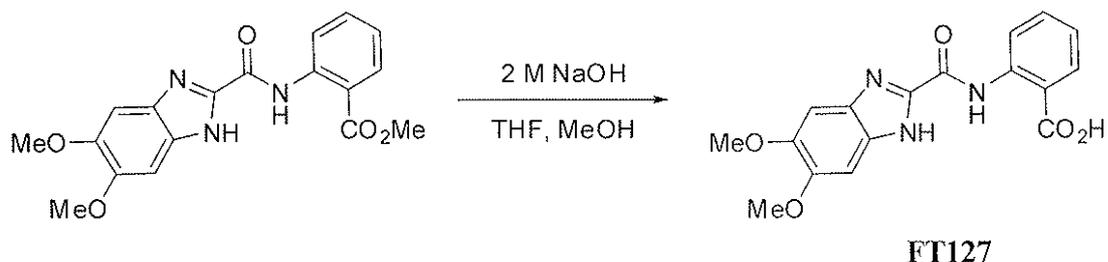
CH<sub>3</sub>CN(27mL)中の4,5-ジメトキシベンゼン-1,2-ジアミン(1.08g, 4.5mmol)、NaHCO<sub>3</sub>(756mg, 9.0mmol)、メチル2-(2-クロロアセトアミド)ベンゾエート(1.03g, 4.5mmol)及び硫黄(216mg, 6.75mmol)の混合物を、マイクロ波反応器中、140 で2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると、所望のメチル2-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキサミド)ベンゾエート(190mg, 12%)が得られた。LC-MS(ES-API) ; 室温9.12分 ; m/z C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>[M+Na]<sup>+</sup>計算値 : 378.1 ; 実測値 : 378.1。

30

## 【0255】

2-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキサミド)安息香酸(FT127)

## 【化107】



40

THF(10mL)及びMeOH(5mL)中のメチル2-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキサミド)ベンゾエート(200mg, 0.56mmol)の攪拌溶液に、2N NaOH溶液(1.4mL)を滴下添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を1N HCl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮すると、2-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキサミド)安息香酸(90mg, 47.1%)

50

が得られた。

【化108】

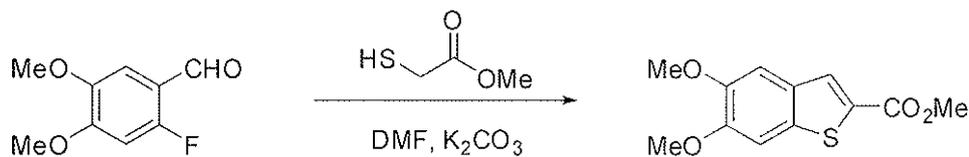
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.82 (s, 6H), 6.97 (s, 1H), 7.13-7.34 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 12.90 (s, 1H), 13.27 (s, 1H); LC-MS (ES-API); rt 8.74 分; m/z C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M·H]<sup>+</sup> 計算値 340.1, 実測値 340.1.

【0256】

2-(1,1-ジオキソ-5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)安息香酸 (FT 10 128)

メチル5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート

【化109】

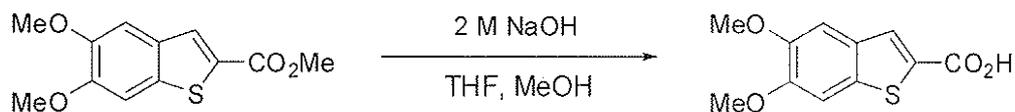


DMF (50mL) 中の2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド (1.10g, 6mmol) の攪拌溶液に、メチル2-メルカプトアセテート (0.58mL, 6.6mmol) 及び炭酸カリウム (2.48g, 18mmol) を添加した。次いで得られた混合物を60 °Cで15分間加熱した。DMFをロータリーエバポレーションにより除去し、残渣を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去すると、メチル5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートが薄黄色固体状で得られた (1.0g, 67%)。LC-MS (ES-API) ; 室温8.48分; m/z C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 計算値 : 275.0 ; 実測値 : 275.0.

【0257】

5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

【化110】

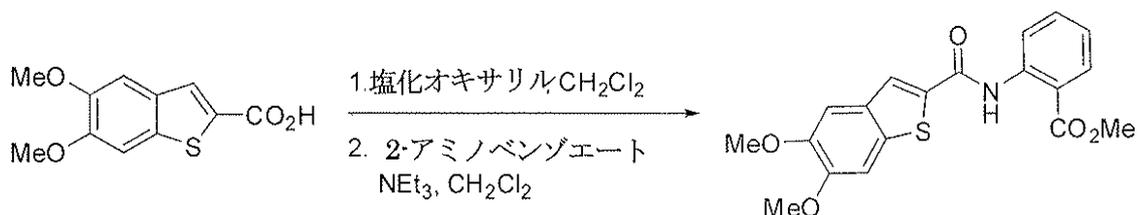


MeOH (20mL) 及びTHF (10mL) 中のメチル5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート (1.0g, 4mmol) の攪拌溶液に、2N NaOH (10mL) を室温で滴下添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌してから、1N HClでpHを3に調節し、水で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、固体を減圧下で乾燥すると、白色固体状の5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸が得られた (890mg, 94%)。LC-MS (ES-API) ; 室温8.17分; m/z C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 計算値 : 261.0 ; 実測値 : 260.9.

【0258】

メチル2-(5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)ベンゾエート

【化111】



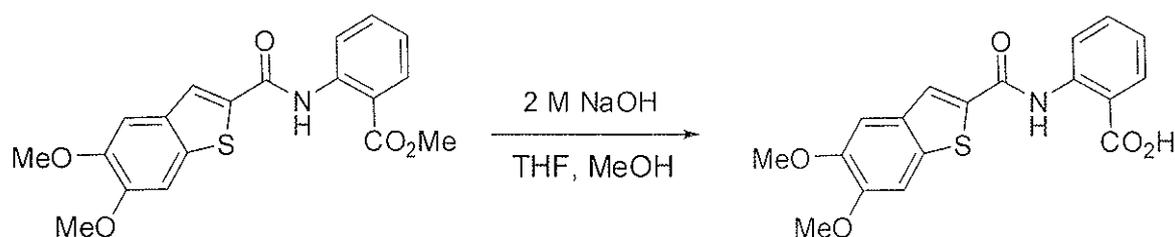
無水DCM(20mL)中の5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(714mg, 3mmol)及びDMF(20 $\mu$ l)の攪拌溶液に、塩化オキサリル(0.5mL, 6mmol)を0 で滴下添加した。次いで混合物を室温に放置して温め、酸が完全に消費されるまで(約1時間)攪拌を続けた。溶媒を減圧下で除去し、粗な5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリドを次段階に直接使用した。無水DCM(20mL)中のメチル2-アミノベンゾエート(500mg, 3.3mmol)及びEt<sub>3</sub>N(1.25mL, 9mmol)の攪拌溶液に、無水DCM(2mL)中の5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリドを0 で滴下添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で除去し、粗な生成物をEtOHから再結晶させると、白色固体状のメチル2-(5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)ベンゾエートが得られた(650mg, 55%)。LC-MS(ES-API); 室温9.38分; m/z C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S[M+H]<sup>+</sup>計算値: 372.1; 実測値: 372.1。

10

【0259】

2-(5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)安息香酸

【化112】



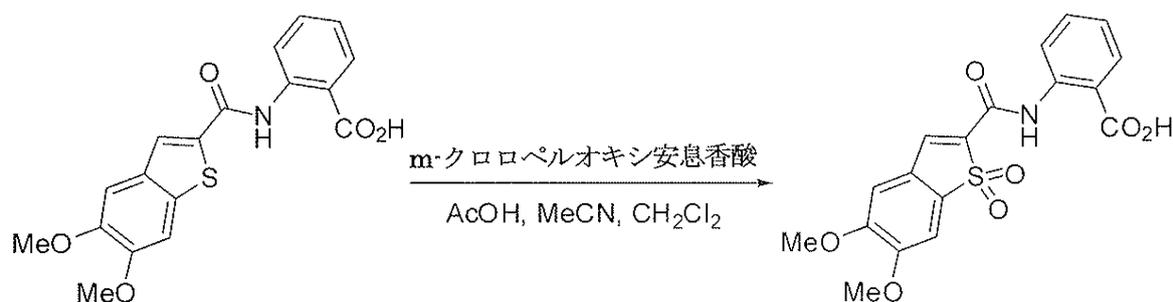
20

MeOH(9mL)及びTHF(20mL)中のメチル2-(5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)ベンゾエート(650mg, 1.75mmol)の攪拌溶液に、室温で2N NaOH(9mL)を滴下添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応物を1N HClでクエンチし、水で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、固体を減圧下で乾燥すると、2-(5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)安息香酸(550mg, 88%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温: 9.22分; m/z C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S[M+Na]<sup>+</sup>計算値: 380.1; 実測値: 380.0。

【0260】

2-(1,1-ジオキソ-5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)安息香酸(FT128)

【化113】



40

FT128

CH<sub>3</sub>COOH(100mL)、CH<sub>3</sub>CN(50mL)及びDCM(50mL)中の2-(5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)安息香酸(500mg, 1.4mmol)の攪拌溶液に、m-クロロペルオキシ安息香酸(1.2g, 7mmol)を室温で添加した。得られた溶液を室温で48時間、出発物質がTLC分析により完全に消費されるまで攪拌した。反応物を水でクエンチし、DCMで抽出した。混和した有機相を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残渣は、溶離液としてDCM/MeOH(30:1~10:1)を使用するフラッシュカラムで精製した。

50

CH<sub>3</sub>CNからさらに再結晶により精製すると、2-(1,1-ジオキソ-5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)安息香酸(220mg, 40%)が得られた。

【化114】

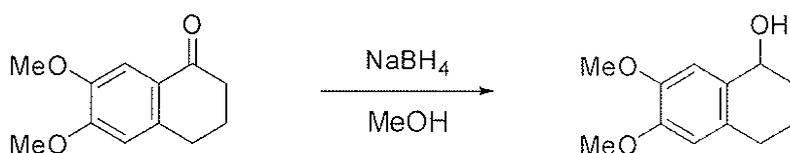
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.26 (app t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.05 (dd, *J*= 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.47 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 11.87 (s, 1H); LC-MS (ES-API); rt 8.91 分; *m/z* C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 計算値 390.1, 実測値 390.1.

10

【0261】

2-(6,7-ジメトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-3-カルボキサミド)安息香酸(FT129)  
6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール

【化115】



20

MeOH(50mL)中の6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(3.09g, 15mmol)の攪拌溶液に、NaBH<sub>4</sub>(680mg, 18mmol)を0.5時間かけて少しずつ添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を1N HClでクエンチし、水で希釈し、DCMで抽出した。混和した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去すると、黄色油状の6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オールが得られた(2.9g, 93%)。LC-MS(ES-API); 室温7.96分; *m/z* C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 計算値: 231.1; 実測値: 231.1。

【0262】

6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

30

【化116】



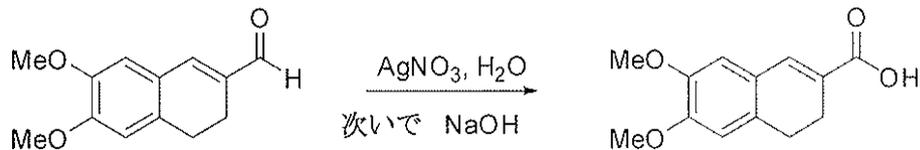
乾燥DMF(5mL)中の6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(208mg, 1mmol)の溶液を氷浴中で冷却し、塩化ホスホリル(0.2mL, 2.3mmol)を滴下添加した。反応混合物を90 °Cで3時間加熱し、次いで冷却し、酢酸ナトリウムの冷飽和水溶液(2mL)で処理し、室温で10分間攪拌した。水を添加し、混合物をDCMで抽出した。混和した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。次いで溶媒を減圧下で除去すると、白色固体状の6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド(160mg, 46%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温8.23分; *m/z* C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 219.1; 実測値: 219.0。

40

【0263】

6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸

## 【化 1 1 7】

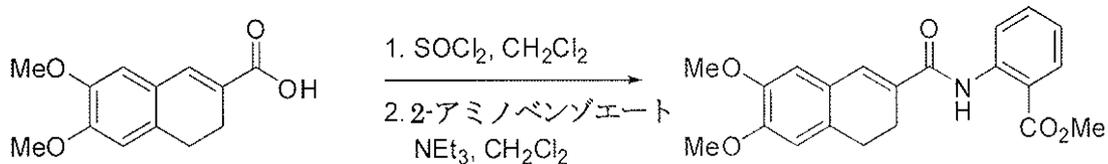


EtOH(30mL)中の6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド(2.2g, 10mmol)の混合物を、水(16mL)中の硝酸銀(5.0g, 30mmol)の溶液で処理した。水(50mL)中のNaOH(6.0g, 150mmol)の溶液を攪拌し続けながら添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで反応混合物をDCMで抽出し、混和した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(6:1~3:1, v:v)を使用するフラッシュカラムで精製すると、6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸(1.8g, 77%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温8.23分; m/z  $C_{13}H_{14}O_4 [M+H]^+$  計算値: 235.1; 実測値: 235.0。

## 【 0 2 6 4】

メチル2-(6,7-ジメトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-3-カルボキサミド)ベンゾエート

## 【化 1 1 8】

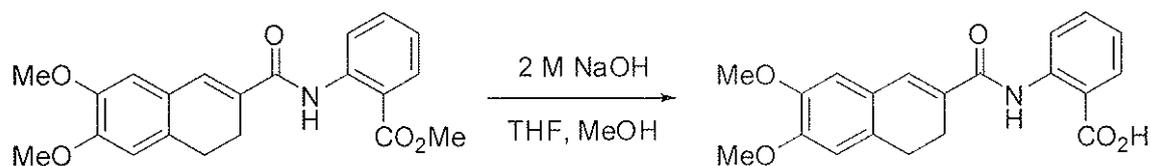


トルエン(20mL)中の6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸(476mg, 2mmol)及びSOCl<sub>2</sub>(1.5mL, 20mmol)の混合物を50℃で1時間加熱した。次いで溶媒を減圧下で除去すると、6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボニルクロリドが得られ、これをさらに精製することなく次段階に直接使用した。無水DCM(20mL)中のメチル2-アミノベンゾエート(332mg, 2.2mmol)及びEt<sub>3</sub>N(0.8mL, 6mmol)の攪拌溶液に、無水DCM(2mL)中の6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボニルクロリドを0℃で滴下添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、DCMで抽出した。混和した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、石油エーテル/酢酸エチル(10:1)で溶離するフラッシュカラムで残渣を精製すると、メチル2-(6,7-ジメトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-3-カルボキサミド)ベンゾエート(330mg, 45%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温9.27分; m/z  $C_{21}H_{21}NO_5 [M+Na]^+$  計算値: 390.1; 実測値: 390.1。

## 【 0 2 6 5】

2-(6,7-ジメトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-3-カルボキサミド)安息香酸(FT129)

## 【化 1 1 9】



FT129

MeOH(6mL)及びTHF(3mL)中のメチル2-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンゾエート(440mg, 1.2mmol)の攪拌混合物に、2N NaOH(3mL)を室温で滴下添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次いで1N HClでクエンチし、水で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、固体を減圧下で乾燥すると、2-(6,7-ジメトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-3-カルボキサミド)安息香酸(350mg, 83%)が得られた。

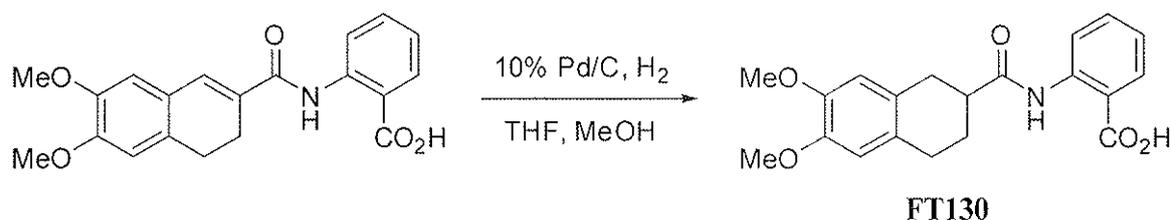
## 【化120】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.59 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H), 2.83 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.15 (app t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.03 (dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.69 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 11.89 (s, 1H); LC-MS (ES-API); rt 9.22 分;  $m/z$   $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  計算値 376.1, 実測値 376.1.

## 【0266】

2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-3-カルボキサミド)安息香酸 (FT130) 10  
30)

## 【化121】



MeOH (50mL) 及び THF (50mL) 中の 2-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)安息香酸 (350mg, 1mmol) 及び 10%Pd/C (35mg) の混合物を、 $\text{H}_2$  下で一晩、室温で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると、2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-3-カルボキサミド)安息香酸 (250mg, 71%) が得られた。 20

## 【化122】

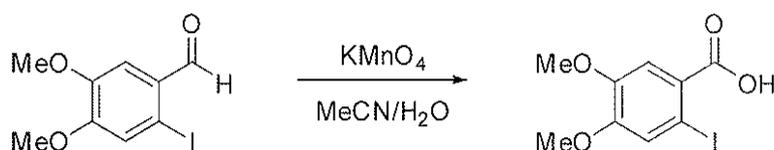
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.70-1.85 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 3H), 2.82-3.00 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 6.66 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.16 (app t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.60 (app t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 11.32 (s, 1H); LC-MS (ES-API); rt 8.96 分;  $m/z$   $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値 356.1, 実測値 356.1. 30

## 【0267】

(Z)-2-(2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)アセトアミド)安息香酸 (FT131)

2-ヨード-4,5-ジメトキシ安息香酸

## 【化123】

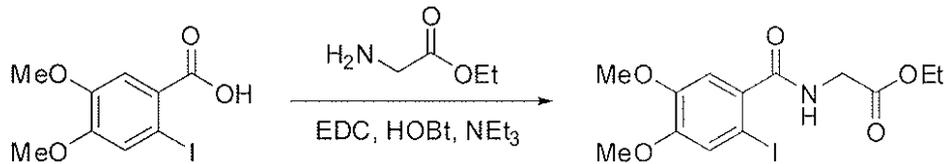


$\text{CH}_3\text{CN}$  (25mL) 中の 2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド (1.0g, 3.42mmol) の攪拌溶液に、水 (15mL) 中の  $\text{KMnO}_4$  (0.76g, 4.79mmol) の溶液を 0 で滴下添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、pH を 1N HCl で < 7 に調節した。混合物を DC M で抽出し、有機層を混和し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させると、2-ヨード-4,5-ジメトキシ安息香酸 (0.89g, 85%) が得られた。 40

## 【0268】

エチル 2-(2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアミド)アセテート

## 【化124】



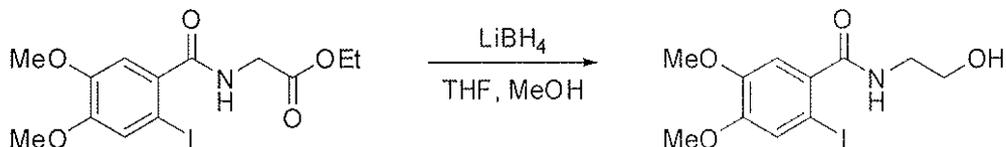
乾燥DCM(500mL)中に2-ヨード-4,5-ジメトキシ安息香酸(24.6g, 80mmol)、エチル2-アミノアセテート塩酸塩(11g, 88mmol)、EDCI(17g, 88mmol)及びHOBT(14g, 88mmol)の攪拌溶液に、Et<sub>3</sub>N(55mL, 400mmol)を室温で滴下添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水でクエンチし、DCMでよく抽出した。混和した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、溶離液として石油エーテル/酢酸エチル3:1(v:v)を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、エチル2-(2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアミド)アセテート(29g, 95%)が得られた。

10

## 【0269】

N-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアミド

## 【化125】



20

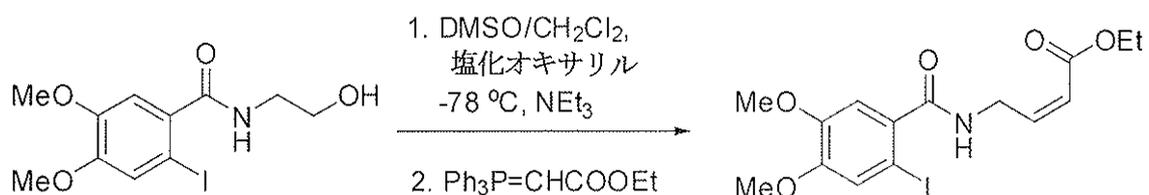
LiBH<sub>4</sub>(63mg, 3mmol)をTHF(2mL)中のエチル2-(2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアミド)アセテート(379mg, 1mmol)の攪拌溶液に、-10℃で添加した。反応物を5分間攪拌し、メタノール(0.22mL)を滴下添加した。反応混合物を室温に温め、30分間攪拌し、水を添加してクエンチした。THFを減圧下で除去し、水性の残渣をDCMでよく抽出した。混和した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させると粗な生成物が得られた。これをEtOAcとヘキサンから再結晶させて精製すると、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアミド(280mg, 80%)が得られた。LC-MS(ES-API); 室温: 7.60分; m/z C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>計算値: 352.0; 実測値: 352.0。

30

## 【0270】

(Z)-エチル4-(2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアミド)プト-2-エノエート

## 【化126】



40

DCM(2mL)中の乾燥DMSO(0.453mL, 6.4mmol)をDCM(5mL)中の塩化オキサリル(0.338mL, 4mmol)の溶液に、-78℃で滴下添加した。反応物を-78℃で30分間攪拌し、DCM(3mL)中のN-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアミド(702mg, 2mmol)溶液をカニユールを介して添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで乾燥Et<sub>3</sub>N(1.7mL, 12mmol)をゆっくりと添加した。攪拌を-78℃で1時間継続し、これまでにアルデヒドの形成が完了した(TLCでモニターした)。次いで、固体Ph<sub>3</sub>P=CHCOOEt(1.0g, 3mmol)を添加し、次いで反応物を放置して一晩で室温にゆっくりと温めた。溶媒を減圧下で除去し、粗な生成物は、溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(6:1~3:1)を使用するフラッシュカラムにより精製すると、(Z)-エチル4-(2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアミド)プト-2-エノエート

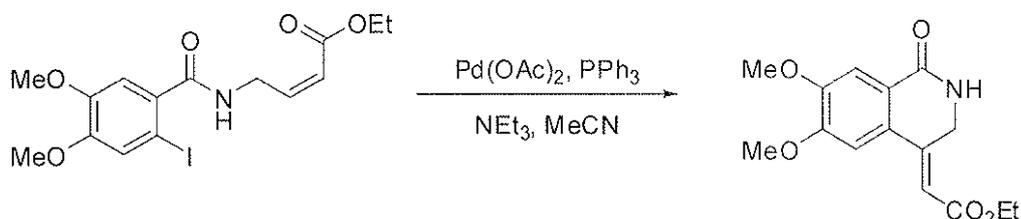
50

(280mg, 34%)が得られた。LC-MS(ES-API)；室温：8.46分；m/z  $C_{15}H_{18}INO_5[M+H]^+$ 計算値：420.0；実測値：420.0。

【0271】

(Z)-エチル2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロキノリン-4(1H)-イリデン)アセテート

【化127】



10

乾燥 $CH_3CN$ (20mL)中の $Pd(OAc)_2$ (16mg, 0.07mmol)、 $PPh_3$ (61mg, 0.23mmol)、 $Et_3N$ (0.58mL, 4.2mmol)及び(Z)-エチル4-(2-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアミド)プト-2-エノエート(860mg, 2.1mmol)の攪拌溶液をアルゴン雰囲気下、70℃で一晩、加熱した。反応物を室温に放置して冷却し、次いで減圧下で濃縮した。溶離液としてDCM/MeOH100:1(v:v)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、(Z)-エチル2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)アセテート(510mg, 83%)が得られた。LC-MS(ES-API)；室温：7.56分；m/z  $C_{15}H_{17}NO_5[M+H]^+$ 計算値：292.1；実測値：292.1。

20

【0272】

(Z)-2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)酢酸

【化128】



30

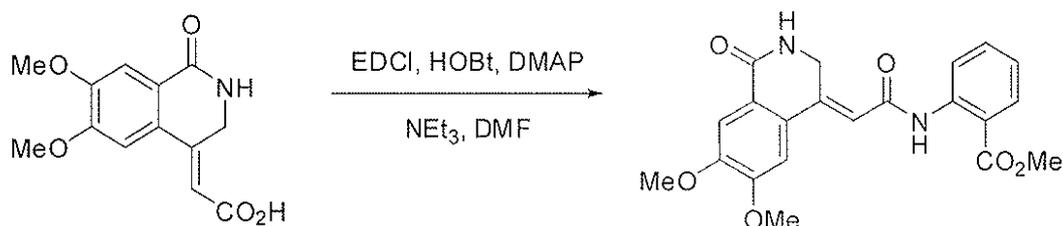
MeOH(20mL)及びTHF(40mL)中の(Z)-エチル2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)アセテート(1.45g, 5mmol)の攪拌溶液に、2N LiOH(5mL)を室温で滴下添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物は1N HClを添加してクエンチし、溶媒は減圧下で除去した。混合物を水で希釈し、冷却し、沈殿物を濾過により集めると、(Z)-2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)酢酸(1.0g, 77%)が得られた。LC-MS(ES-API)；室温：7.21分；m/z  $C_{13}H_{13}NO_5[M-H]^-$ 計算値：262.0；実測値：262.1。

【0273】

(Z)-メチル2-(2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)アセトアミド)ベンゾエート

40

【化129】



50

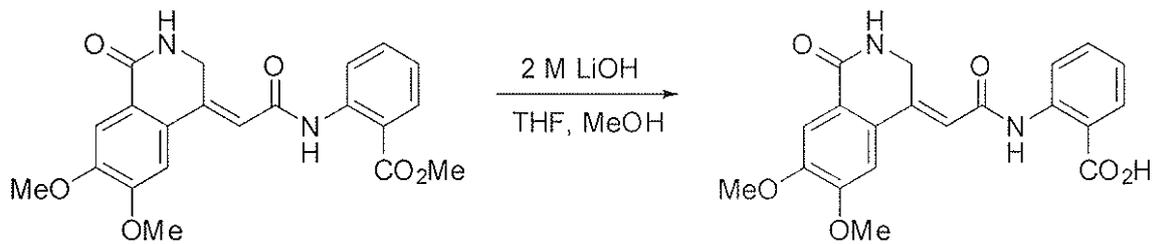
乾燥DMF(30mL)中の(Z)-2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)酢酸(789mg, 3mmol)、メチル2-アミノベンゾエート(544mg, 3.6mmol)、HOBt(587mg, 3.6mmol)、EDCI(688mg, 3.6mmol)及びDMAP(439mg, 3.6mmol)の攪拌溶液に、Et<sub>3</sub>N(2 mL, 15mmol)を室温で滴下添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで反応物を水でクエンチし、DCMで抽出した。混和した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させると、粗な生成物が得られた。これを溶離液としてDCM/MeOH40 : 1(v : v)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、(Z)-メチル2-(2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)アセトアミド)ベンゾエート(280mg, 80%)が得られた。LC-MS(ES-API) ; 室温 : 8.39分 ; m/z C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>[M+Na]<sup>+</sup> 計算値 : 419.1 ; 実測値 : 419.1。

10

【0274】

(Z)-2-(2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)アセトアミド)安息香酸(FT131)

【化130】



20

FT131

MeOH(4mL)及びTHF(8mL)中の(Z)-メチル2-(2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)アセトアミド)ベンゾエート(140mg, 0.35mmol)に、室温で2N LiOH(0.7mL)を滴下添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで反応物を1N HClを加えてクエンチし、溶媒を減圧下で除去した。混合物を水で希釈し、冷却し、沈殿物を濾過により集めると、(Z)-2-(2-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-4(1H)-イリデン)アセトアミド)安息香酸(125mg, 93%)が得られた。

30

【化131】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.80, (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 11.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 13.54 (br s, 1H); LC-MS (ES-API); rt 8.27 分; m/z C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 計算値 383.1, 実測値 383.1。

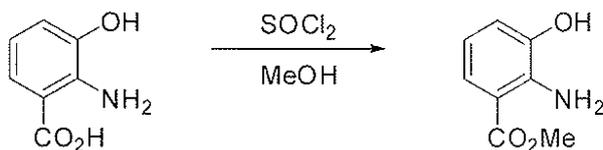
【0275】

(E)-2-(3,4-ジメトキシスチリル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボン酸(FT132)

メチル2-アミノ-3-ヒドロキシベンゾエート

40

【化132】



MeOH(80mL)中の2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸(1.22g, 8.0mmol)の攪拌溶液に、0 でSOCl<sub>2</sub>(9.52g, 80.0mmol)を滴下添加した。次いで混合物を一晩、還流下加熱した。メタノールの殆どを除去し、残渣をDCMと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液との間で分配した。有機相を塩水で

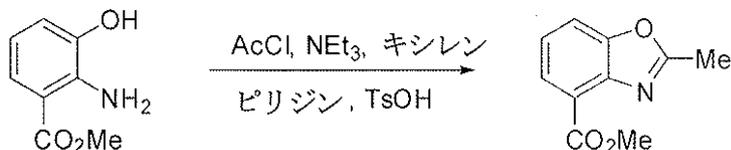
50

洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去すると、メチル2-アミノ-3-ヒドロキシベンゾエート(1.27g, 95%)が得られた。LC-MS(ES-API)；室温：8.09分；m/z  $C_8H_9NO_3[M+H]^+$ 計算値：168.1；実測値：168.1。

【0276】

メチル2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキシレート

【化133】



10

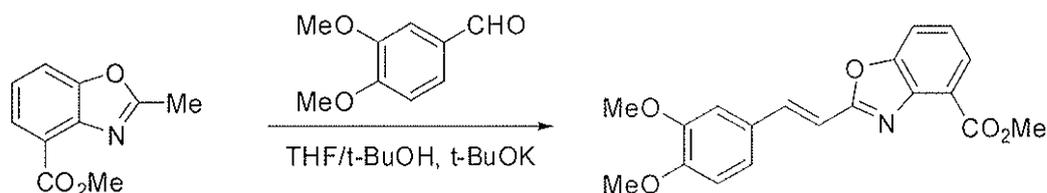
キシレン(10mL)中のメチル2-アミノ-3-ヒドロキシベンゾエート(167mg, 1.0mmol)、塩化アセチル(86mg, 1.1mmol)及びトリエチルアミン(101mg, 1.1mmol)の溶液を0℃で2時間攪拌した。ピリジン(20mg, 0.25mmol)及びTsOH(43mg, 0.25mmol)を添加し、混合物を一晚、還流下加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混和した有機抽出物を水洗し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。溶離液として石油エーテル/酢酸エチル5：1(v：v)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、メチル2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキシレート(151mg, 79%)が得られた。LC-MS(ES-API)；室温8.08分；m/z  $C_{10}H_9NO_3[M+H]^+$ 計算値：192.1；実測値：192.1。

20

【0277】

(E)-メチル2-(3,4-ジメトキシスチリル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキシレート

【化134】



THF(25mL)及びt-BuOH(5mL)中のメチル2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキシレート(0.63g, 4.12mmol)及び3,4-ジメトキシベンズアルデヒド(0.68g, 4.12mmol)の溶液を-50℃に窒素下で冷却し、THF中のt-BuOK(1.0mol/L, 4.94mL, 4.94mmol)の溶液で、内部反応温度が-46℃を超えないような速度で処理した。-50℃で2時間後、冷却浴を外し、混合物を暗所、室温で12時間攪拌した。水を添加し、1N HCl溶液を添加して混合物をやや酸性にし、次いでDCMで抽出した。有機層を混和し、水及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。溶離液として石油エーテル：酢酸エチル2：1(v：v)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、(E)-メチル2-(3,4-ジメトキシスチリル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキシレート(0.30g, 27%)が得られた。LC-MS(ES-API)；室温9.25分；m/z  $C_{19}H_{17}NO_5[M+H]^+$ 計算値：340.1；実測値：340.1。

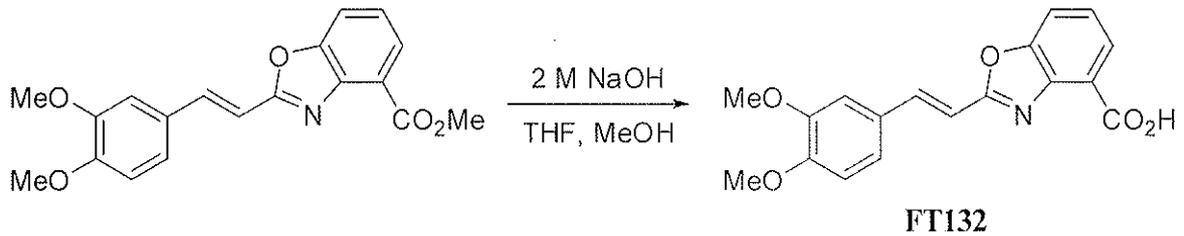
30

40

【0278】

(E)-2-(3,4-ジメトキシスチリル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボン酸(FT132)

## 【化135】



THF(10mL)及びMeOH(5mL)中の(E)-メチル2-(3,4-ジメトキシスチリル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキシレート(240mg, 0.71mmol)の攪拌溶液に、2N NaOH溶液(1.77mL)を室温で滴下添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで1N HCl溶液でクエンチした。次いで混合物をDCMで抽出し、有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。次いで溶媒を減圧下で除去すると、(E)-2-(3,4-ジメトキシスチリル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボン酸(170mg, 74%)が得られた。

10

## 【化136】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.46 (app t,  $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H); LC-MS (ES-API): rt 8.88 分;  $m/z$   $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  [M-H] $^-$  計算値 324.1, 実測値 324.1.

20

## 【0279】

## 1097ラットメサングウム細胞

十分に特徴付けしたクローン化メサングウム細胞系(Kakizaki Y, Kraft N, Atkins RC: Differential control of mesangial cell proliferation by interferon-gamma. Clin Exp Immunol 85: 157~163, 1991年)を加湿5%CO<sub>2</sub>雰囲気中、37℃で、5%FBS、100U/mLペニシリン及び100ug/mLストレプトマイシンを補ったDMEM(5mMグルコース)中で培養した。細胞は、40継代までを使用した。

30

## 【0280】

## プロリン取り込みアッセイ

細胞は、DMEM/5%FBS中の24ウエル培養皿に播種し、一晩放置して接着させた。次いでサブコンフルエント(subconfluent)細胞を一晩、DMEM/0.1%FBS及び150uM L-アスコルビン酸中で一晩飢餓処理(starve)させてから、任意にFibroTech化合物を使用して、0.1%DMSO中、10、30または100uM終濃度で4時間前処理した。5ng/mL(Peprotech)でTGF-ベータ1及び1uCi/mLでトリチウム化プロリン(Perkin-Elmer、(2,3,4,5- $^3\text{H}$ )-プロリン)を添加し、さらに44時間、培養を継続した。処理は三重に実施した。

## 【0281】

培養後、細胞を氷上に置き、氷冷PBSで三回洗浄した。次いでこれらを10%TCAと共に氷上で30分間培養し、続いて冷10%TCAで最終洗浄した。細胞は、0.75mLの1M NaOH中、37℃で45分間、または4℃で45分間可溶化した。可溶化細胞のアリコート等を等量の1M HCl中で中和し、ベータカウンター中、シチラント中で計測した。中和した可溶化細胞のアリコートは、BioRad Bradford Protein Assayを使用してプロテインに関して分析した。プロリン取り込みは、プロテイン含有量(cpm  $^3\text{H}$ -プロリン取り込み/プロテインug)に関して標準化した。

40

## 【0282】

異なる日で実施した実験結果を比較するために、プロリン取り込みの阻害率は、TGF処理を0%阻害及び対照(媒体単独で培養)を100%阻害に設定することにより、それぞれの処置に関して計算した。

50

【 0 2 8 3 】

【表 1】

## メサンギウム細胞

TGF-ベータ 1 刺激プロリン取り込みの減少率:

FT	10 $\mu$ M	30 $\mu$ M	100 $\mu$ M	毒性ランク (4 = 非毒性)
98	30%	70%	70%	4
102	0	0	10%, ppt	4
106	0	0, 病気	死亡	1@100uM 2@30uM
107	0	0	0, ppt	4 (黄色のゼリー様パッチ @ 30 & 100uM)
108	75%	95%	100+%	4 (黄色のゼリー様パッチ @ 30 & 100uM)
109	3%	16%	75%, ppt	4
110	0	0	0, ppt	3@100uM (細胞伸長)
113	20%	67%	44%	4
121	~60%	100+%	死亡	1@100uM 3@30uM
122	~25%	~80%	死亡	1@100uM 4@30uM
123	0	0, ppt, 病気	0, ppt, 病気	1 to 2
124	0, ppt	0, ppt, 病気	0, ppt, 病気	2
125	0	0, 病気	0, 病気	2
126	~55%	~75%	~100%	4
127	0	0	~50%	4
128	~20%	~20%	~40%	3@100uM (死亡したものもあり)
129	~10%	~75%	死亡	1@100uM 2@30uM
130	~10%	~30%	~50%	2@100uM
131	~20%	~10%	~10%	4
132	~2%	~75%, ppt	~75%, ppt	3@100uM (死亡したものもあり)

【 0 2 8 4 】

本発明で記載された具体的な態様の詳細は、限定するものとして構築すべきではない。本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく、様々な等価物及び変形することができるが、

10

20

30

40

50

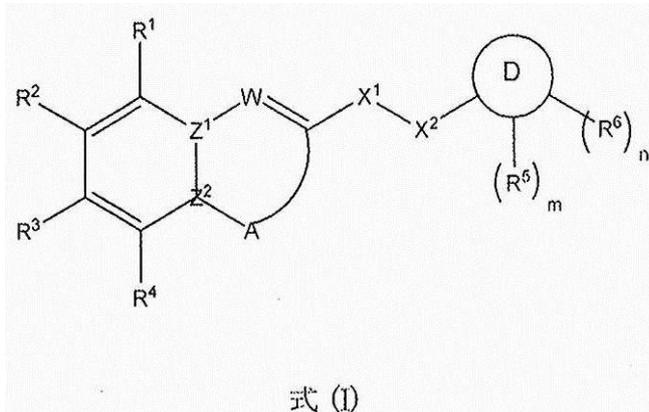
かかる等価な態様は本発明の一部であると理解されよう。

例えば、本発明によれば以下の発明が提供され得る。

[ 項目 1 ]

式 ( I ) :

【 化 1 】



{ 式中、Wは、 $CR^7$ 及びNからなる群から選択され；

Aは、 $-(CR^8R^9)_p$ 、 $-(Y)_q$ 、 $-(C(O))_r$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_s$ 、及び $-(CR^8R^9)_p$ 、 $-(C(O))_r$ 、 $-(Y)_q$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_s$ からなる群から選択され、ここでYは、O、S、 $NR^{12}$ からなる群から選択され、p及びsはそれぞれ、0、1、及び2からなる群から独立して選択される整数であり、q及びrはそれぞれ0及び1からなる群から独立して選択される整数であり、 $p+q+r+s$ は、1、2、及び3からなる群から選択される整数であり；

$Z^1 - Z^2$ は、 $N - C =$ 及び $C = C$ からなる群から選択され；

$X^1$ は $C = O$ 、 $CF_2$ または $SO_2$ 、 $PO_2$ からなる群から選択され；

$X^2$ は、 $NR^{13}$ 及び $(CH_2)_t$ からなる群から選択され、ここでtは0及び1からなる群から独立して選択される整数である；

Dは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール環からなる群から選択され；

$R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、及び $R^{11}$ は、H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^2$ 及び $R^3$ は、H、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていても

10

20

30

40

50

よい  $C_2 - C_{12}$  アルキニル、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{10}$  ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_6 - C_{18}$  アリール、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{18}$  ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{10}$  ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_6 - C_{18}$  アリールオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{18}$  ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか；または  $R^2$  及び  $R^3$  は縮合して 5 若しくは 6 員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成することができ、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい；

10

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及び  $R^{17}$  は、H、N - 保護基、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルキニル、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{10}$  ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_6 - C_{18}$  アリール、及び任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{18}$  ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

20

$R^{14}$  は、H、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルキニル、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{10}$  ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_6 - C_{18}$  アリール、及び任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{18}$  ヘテロアリールからなる群から選択され；

30

$m$  は、0、1、2、3、及び 4 からなる群から選択される整数であり；

$n$  は、1、2、3、4、及び 5 からなる群から選択される整数であり；並びに

$m + n$  は、1、2、3、4、及び 5 からなる群から選択される整数である；

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

[ 項目 2 ]

式中、 $R^2$  は  $-X^3 - R^{18}$  であり、 $R^3$  は  $-X^4 - R^{19}$  であり、ここで

40

$R^{18}$  及び  $R^{19}$  は同一または異なり、H、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$  アルキル、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル (cycloalkyl)、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルメチル、 $C_3 - C_{10}$  アルケン、 $C_3 - C_{10}$  アルキン、アリール、 $C_5 - C_{20}$  アルカリール、縮合  $C_5 - C_{20}$  アリールまたはアルカリール及び、複素環式若しくは縮合環を含む炭化水素鎖からなる群から選択され、そのいずれも任意に置換されていてもよい；

$X^3$  及び  $X^4$  は同一または異なり、結合、 $CR^{20}R^{21}$ 、O、 $NR^{22}$  及び S からなる群から選択される；

$R^{20}$  及び  $R^{21}$  は同一または異なり、H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルキニル、任意に置換されていてもよい

50

$C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリーール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリーールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群から選択される；並びに

10

$R^{22}$ は、H、N - 保護基、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリーール、及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーールからなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

20

[項目3]

$R^{18}$ 及び $R^{19}$ が縮合して5または6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリーールまたはヘテロアリーール環を形成し、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい、項目2に記載の化合物。

[項目4]

$Z^1 - Z^2$ は $C = C$ である、項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

30

[項目5]

Dはフェニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 - C_5$ ヘテロアリーールからなる群から選択される、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物。

[項目6]

$R^5$ は $COOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 及び $SONR^{15}R^{16}$ からなる群から選択される、項目1～5のいずれか1項に記載の化合物。

[項目7]

$R^5$ は、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CONHOH$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SONH_2$ 、 $SONHCH_3$ 、及び $SON(CH_3)_2$ からなる群から選択される、項目6に記載の化合物。

40

[項目8]

Dは、フェニル及び $C_2 - C_5$ ヘテロアリーールからなる群から選択される、項目1～7のいずれか1項に記載の化合物。

[項目9]

$R^5$ 置換基は、 $X^2$ に対してオルトである、項目8に記載の化合物。

[項目10]

Dは、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル及び $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、項目1～7のいずれか1項に記載の化合物。

[項目11]

$R^5$ 置換基は、 $X^2$ に対してジェミナルまたはビシナルのいずれかである、項目10に記載

50

の化合物。

[ 項目 1 2 ]

$R^6$ は、H及びハロゲンからなる群から選択される、項目1～11のいずれか1項に記載の化合物。

[ 項目 1 3 ]

$X^1$ は、 $C=O$ 及び $SO_2$ からなる群から選択される、項目1～12のいずれか1項に記載の化合物。

[ 項目 1 4 ]

$X^2$ は $NR^{13}$ である、項目1～13のいずれか1項に記載の化合物。

[ 項目 1 5 ]  $R^{13}$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルからなる群から選択される、項目14に記載の化合物。 10

[ 項目 1 6 ]

$W$ は $CR^7$ である、項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

[ 項目 1 7 ]

$R^7$ はHである、項目16に記載の化合物。

[ 項目 1 8 ]

$A$ は $CH$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH=CH$ 、 $O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(S)$ 、 $OCH_2$ 、 $C(O)O$ 、 $C(S)O$ 、 $SCH_2$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(S)$ 、 $S$ 、 $SO_2CH_2$ 、 $SO_2$ 、 $C(O)S$ 、 $C(O)NH$ 、 $C(S)S$ 、 $NH$ 、 $NH(CO)$ 、 $N$ 、 $N=CH$ 、及び $NHCH_2$ からなる群から選択される、項目1～17のいずれか1項に記載の化合物。 20

[ 項目 1 9 ]

$R^2$ 及び $R^3$ は、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシ及び任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される、項目1～18のいずれか1項に記載の化合物。

[ 項目 2 0 ]

任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシは $C_1 - C_{12}$ フルオロアルキルオキシである、項目19に記載の化合物。

[ 項目 2 1 ]

任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシは $C_2 - C_{12}$ アルキニルアルキルオキシである、項目19に記載の化合物。 30

[ 項目 2 2 ]

$R^1$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルコキシからなる群から選択される、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

[ 項目 2 3 ]

$R^2$ は $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び $CHCCH_2O$ からなる群から選択される、項目1～22のいずれか1項に記載の化合物。

[ 項目 2 4 ]

$R^3$ は $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び $CHCCH_2O$ からなる群から選択される、項目1～23のいずれか1項に記載の化合物。

[ 項目 2 5 ]

$R^4$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルコキシからなる群から選択される、項目1～24のいずれか1項に記載の化合物。 40

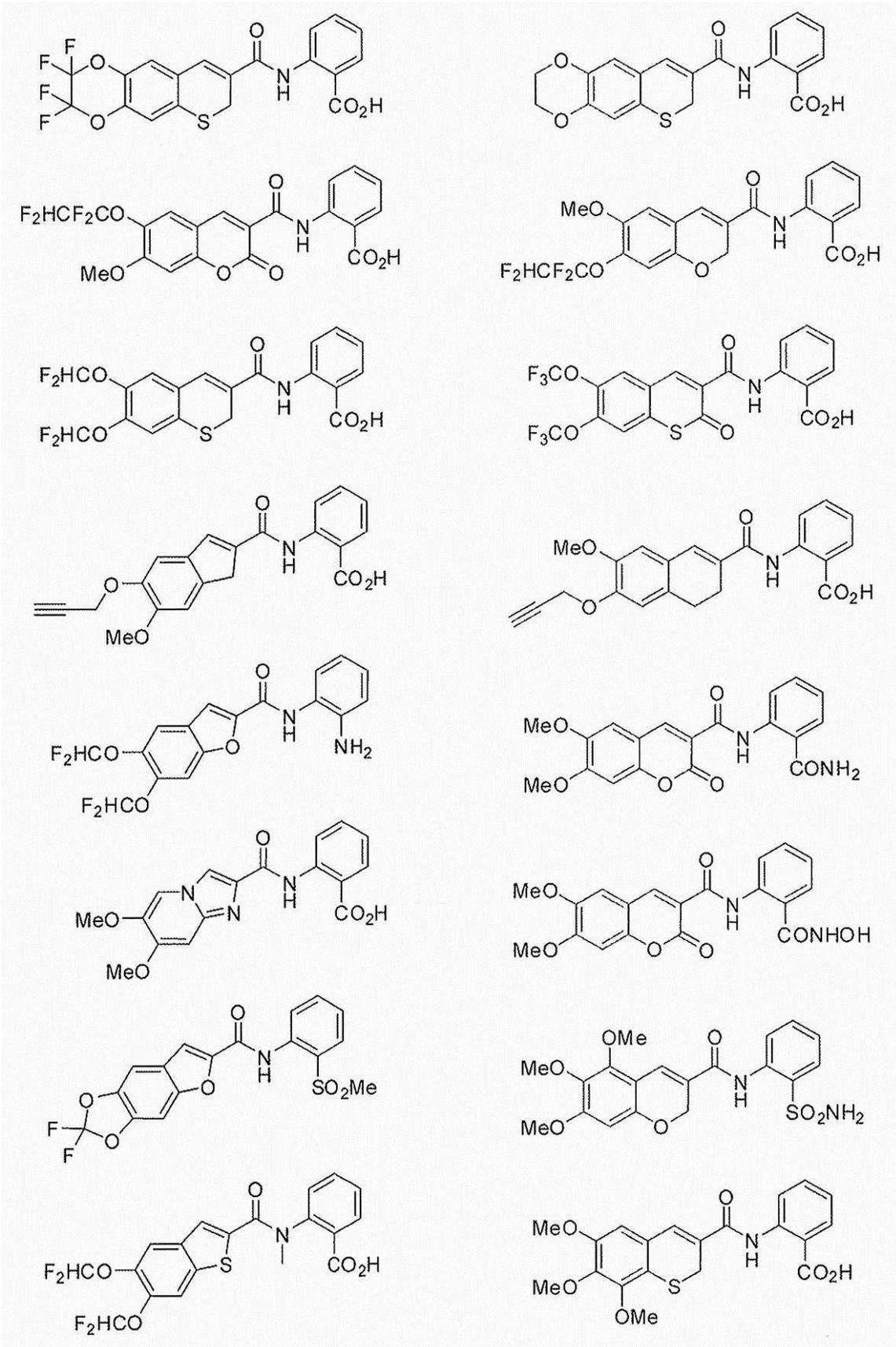
[ 項目 2 6 ]

$R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって $OCF_2CF_2CO$ 、 $OCH_2CH_2O$ 、 $OCF_2O$ 、及び $OCH_2O$ からなる群から選択される、項目1～25のいずれか1項に記載の化合物。

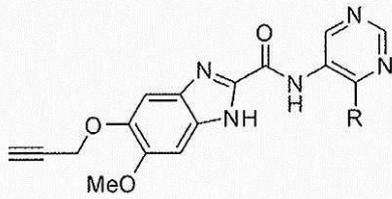
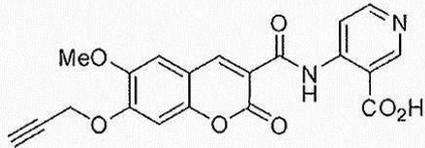
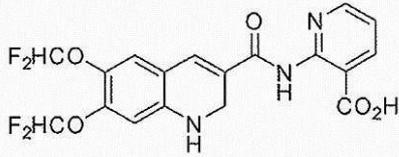
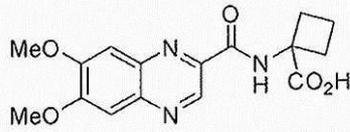
[ 項目 2 7 ]

以下の

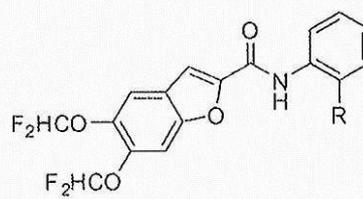
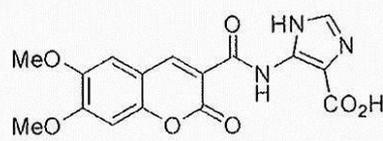
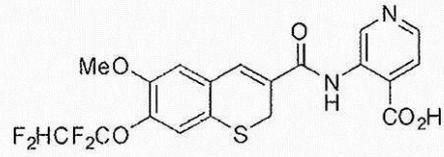
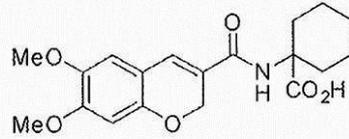
【化 2】



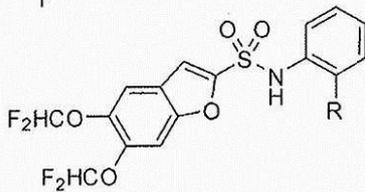
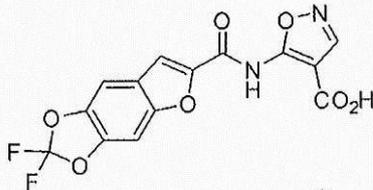
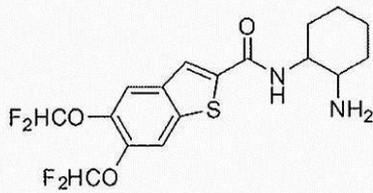
## 【化3】



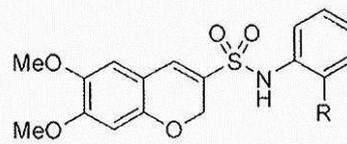
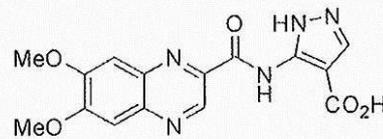
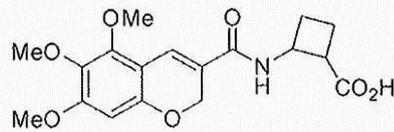
R = SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SONHMe, SONMe<sub>2</sub>



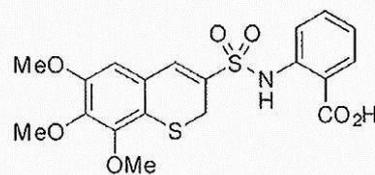
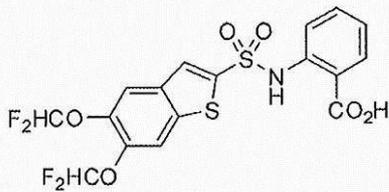
R = NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONHOH



R = SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SONHMe, SONMe<sub>2</sub>



R = NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONHOH



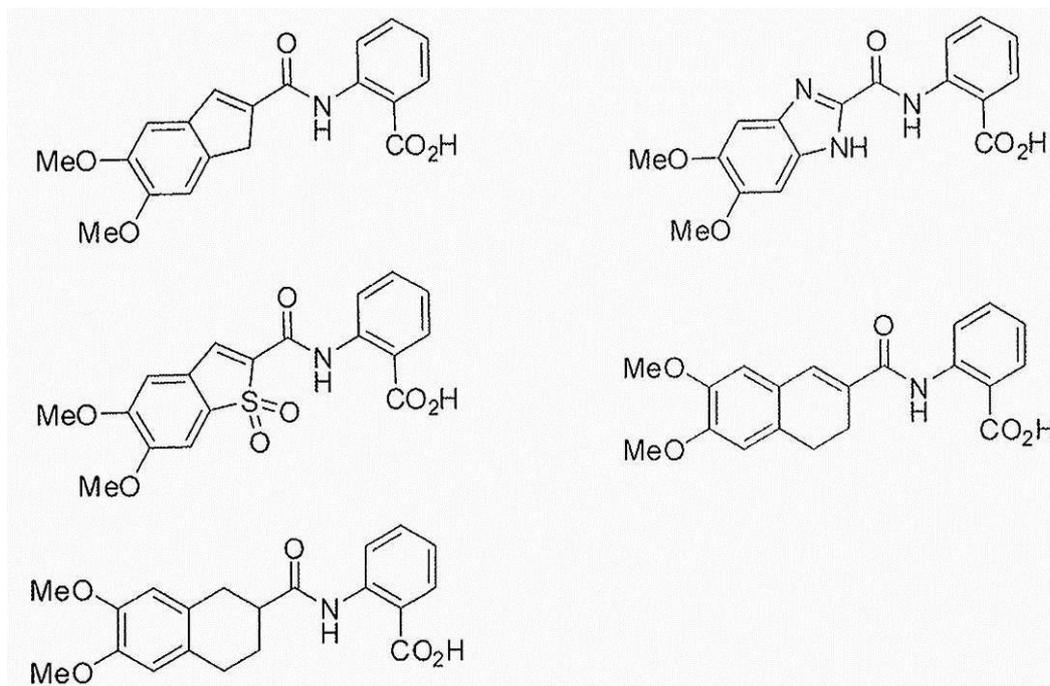
10

20

30

40

## 【化4】



10

からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ

20

## [項目28]

項目1～27のいずれか1項に記載の化合物、及び医薬的に許容可能な希釈剤、賦形剤またはキャリアを含む、医薬的組成物。

## [項目29]

線維症に関連する疾患または症状を治療する方法であって、項目1～27のいずれか1項に記載の化合物の治療的有効量をかかると治療に必要な被験者に投与することを含む、前記方法。

## [項目30]

前記疾患または症状が、線維性皮膚疾患、肺病、心臓疾患及び腎臓病からなる群から選択される、項目29に記載の方法。

30

## [項目31]

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療法であって、項目1～27のいずれか1項に記載の化合物の治療的有効量をかかると治療に必要な被験者に投与することを含む、前記方法。

## [項目32]

被験者において線維症を抑制する方法であって、項目1～27のいずれか1項に記載の化合物の治療的有効量を前記被験者に投与することを含む、前記方法。

## [項目33]

線維症を抑制するための項目1～27のいずれか1項に記載の化合物の使用。

40

## [項目34]

線維症に関連する疾患または症状の治療における項目1～27のいずれか1項に記載の化合物の使用。

## [項目35]

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療における項目1～27のいずれか1項に記載の化合物の使用。

## [項目36]

線維症に関連する疾患または症状の治療用薬剤の製造における項目1～27のいずれか1項に記載の化合物の使用。

## [項目37]

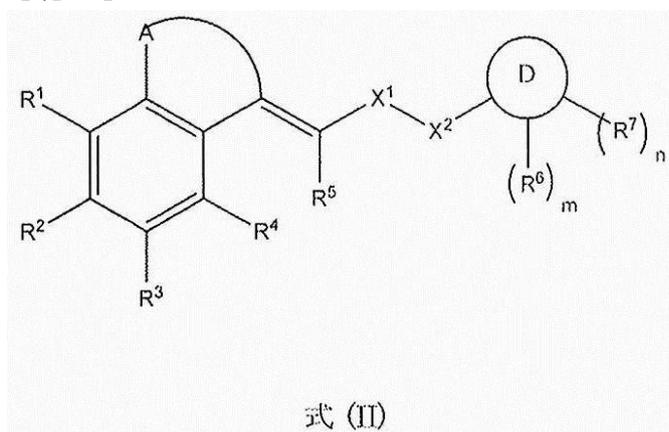
50

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療用薬剤の製造における項目1~27のいずれか1項に記載の化合物の使用。

[ 項目 3 8 ]

式 ( I I ) :

【化 5】



10

{ 式中、

A は - ( C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> )<sub>p</sub> - ( Y )<sub>q</sub> - ( C ( O ) )<sub>r</sub> - ( C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> )<sub>s</sub> - 及び - ( C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> )<sub>p</sub> - ( C ( O ) )<sub>r</sub> - ( Y )<sub>q</sub> - ( C R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> )<sub>s</sub> - からなる群から選択され、ここで Y は 20  
、 O、 S、 及び N R<sup>12</sup> からなる群から選択され、 p 及び s はそれぞれ、 0、 1、 及び 2 からなる群から独立して選択される整数であり、 q 及び r はそれぞれ 0 及び 1 からなる群から独立して選択される整数であり、 及び p + q + r + s は 1、 2、 及び 3 からなる群から選択される整数であり；

X<sup>1</sup> は、 C = O、 C F<sub>2</sub>、 及び S O<sub>2</sub>、 P O<sub>2</sub> からなる群から選択され；

X<sup>2</sup> は、 N R<sup>13</sup> または ( C H<sub>2</sub> )<sub>t</sub> からなる群から選択され、ここで t は 0 及び 1 からなる群から選択される整数であり；

D は、 シクロアルキル、 ヘテロシクロアルキル、 シクロアルケニル、 ヘテロシクロアルケニル、 アリールまたはヘテロアリール環からなる群から選択され；

R<sup>1</sup>、 R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、 H、 O H、 N O<sub>2</sub>、 C N、 N H<sub>2</sub>、 任意に置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキル、 任意に置換されていてもよい C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> アルケニル、 任意に置換されていてもよい C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> アルキニル、 任意に置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアルキル、 任意に置換されていてもよい C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル、 任意に置換されていてもよい C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルケニル、 任意に置換されていてもよい C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> ヘテロシクロアルキル、 任意に置換されていてもよい C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> ヘテロシクロアルケニル、 任意に置換されていてもよい C<sub>6</sub> - C<sub>18</sub> アリール、 任意に置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> ヘテロアリール、 任意に置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキルオキシ、 任意に置換されていてもよい C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> アルケニルオキシ、 任意に置換されていてもよい C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> アルキニルオキシ、 任意に置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアルキルオキシ、 任意に置換されていてもよい C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキルオキシ、 任意に置換されていてもよい C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルケニルオキシ、 任意に置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> ヘテロシクロアルキルオキシ、 任意に置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> ヘテロシクロアルケニルオキシ、 任意に置換されていてもよい C<sub>6</sub> - C<sub>18</sub> アリールオキシ、 任意に置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub> ヘテロアリールオキシ、 任意に置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキルアミノ、 S R<sup>14</sup>、 S O<sub>3</sub> H、 S O<sub>2</sub> N R<sup>15</sup> R<sup>16</sup>、 S O<sub>2</sub> R<sup>14</sup>、 S O N R<sup>15</sup> R<sup>16</sup>、 S O R<sup>14</sup>、 C O R<sup>14</sup>、 C O O H、 C O O R<sup>14</sup>、 C O N R<sup>15</sup> R<sup>16</sup>、 N R<sup>15</sup> C O R<sup>14</sup>、 N R<sup>15</sup> C O O R<sup>14</sup>、 N R<sup>15</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>14</sup>、 N R<sup>15</sup> C O N R<sup>16</sup> R<sup>17</sup>、 N R<sup>15</sup> R<sup>16</sup>、 及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか； または R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、 縮合して 5 若しくは 6 員のシクロアルキル、 ヘテロシクロアルキル、 アリールまたはヘテロアリール環を形成することができ、 そのそれぞれは任意に置換されていてもよい；

30

40

50

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、H、ハロゲン、OH、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{NH}_2$ 、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_6 - \text{C}_{18}$ アリーール、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{18}$ ヘテロアリーール、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $\text{C}_6 - \text{C}_{18}$ アリーールオキシ、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{18}$ ヘテロアリーールオキシ、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキルアミノ、 $\text{SR}^{14}$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{SONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{SOR}^{14}$ 、 $\text{COR}^{14}$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COOR}^{14}$ 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{COR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{COOR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、及び $R^{17}$ は、H、N-保護基、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_6 - \text{C}_{18}$ アリーール、及び任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{18}$ ヘテロアリーールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^{14}$ は、H、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_6 - \text{C}_{18}$ アリーール、及び任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{18}$ ヘテロアリーールからなる群から選択され；

$m$ は、0、1、2、3、及び4からなる群から選択される整数であり；

$n$ は、1、2、3、4、及び5からなる群から選択される整数であり；及び

$m+n$ は、1、2、3、4、及び5からなる群から選択される整数である；

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

[項目39]

式中、 $R^1$ は $-\text{X}^3 - \text{R}^{18}$ であり、及び $R^2$ は $-\text{X}^4 - \text{R}^{19}$ であり、ここで

$R^{18}$ 及び $R^{19}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキルメチル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ アルケン、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ アルキン、アリーール、 $\text{C}_5 - \text{C}_{20}$ アルカリール、縮合 $\text{C}_5 - \text{C}_{20}$ アリーールまたはアルカリール及び複素環式または縮合環を含む炭化水素鎖からなる群から選択され、そのいずれも任意に置換されていてもよい；

$\text{X}^3$ 及び $\text{X}^4$ は同一または異なり、結合、 $\text{CR}^{20}\text{R}^{21}$ 、O、 $\text{NR}^{22}$ 、及びSからなる群から選択され；

$R^{20}$ 及び $R^{21}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、OH、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{NH}_2$ 、任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい

10

20

30

40

50

$C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリーール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリーールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群から選択され；及び

10

$R^{22}$ は、H、N - 保護基、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリーール、及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーールからなる群から選択される、項目38に記載の化合物。

20

[項目40]

式中、 $R^2$ は $-X^3 - R^{18}$ であり、 $R^3$ は $-X^4 - R^{19}$ であり、ここで

$R^{18}$ 及び $R^{19}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルメチル、 $C_3 - C_{10}$ アルケン、 $C_3 - C_{10}$ アルキン、アリーール、 $C_5 - C_{20}$ アルカリール、縮合 $C_5 - C_{20}$ アリーールまたはアルカリール及び複素環式または縮合環を含む炭化水素鎖からなる群から選択され、そのいずれも任意に置換されていてもよい；

30

$X^3$ 及び $X^4$ は同一または異なり、結合、 $CR^{20}R^{21}$ 、O、 $NR^{22}$ 、及びSからなる群から選択され；

$R^{20}$ 及び $R^{21}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリーール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリーールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリーールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、N

40

50

$R^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群から選択され；及び

$R^{22}$ はH、N - 保護基、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される、項目38に記載の化合物。

10

[項目41]

$R^{18}$ 及び $R^{19}$ は縮合して5若しくは6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい、項目39または40のいずれかに記載の化合物。

[項目42]

Dはフェニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_2 - C_5$ ヘテロアリールからなる群から選択される、項目38～41のいずれか1項に記載の化合物。

[項目43]

$R^5$ はH、CN、 $NO_2$ 、及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される、項目38～42のいずれか1項に記載の化合物。

20

[項目44]

$R^6$ は $COOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及び $SO_2R^{14}$ 及び $SONR^{15}R^{16}$ からなる群から選択される、項目38～43のいずれか1項に記載の化合物。

[項目45]

$R^6$ は $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHOH$ 、 $CONHCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SONHCH_3$ 、及び $SON(CH_3)_2$ からなる群から選択される、項目44に記載の化合物。

[項目46]

Dは、フェニル及び $C_2 - C_5$ ヘテロアリールからなる群から選択される、項目38～45のいずれか1項に記載の化合物。

30

[項目47]

前記 $R^6$ 置換基は $X^2$ に対してオルトである、項目46に記載の化合物。

[項目48]

Dは $C_3 - C_6$ シクロアルキル及び $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、請求項38～45のいずれか1項に記載の化合物。

[項目49]

前記 $R^6$ 置換基は、 $X^2$ に対してジェミナルまたはビシナルである、項目48に記載の化合物。

[項目50]

$R^7$ はH及びハロゲンからなる群から選択される、項目38～49のいずれか1項に記載の化合物。

40

[項目51]

$X^1$ は $C=O$ 及び $SO_2$ からなる群から選択される、項目38～49のいずれか1項に記載の化合物。

[項目52]

$X^2$ は $NR^{13}$ である、項目38～51のいずれか1項に記載の化合物。

[項目53]

$R^{13}$ はH及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルからなる群から選択される、項目52に記載の化合物。

[項目54]

50

Aは $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{S}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{SC}(\text{O})$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^{12}\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SCH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})$ 、及び $\text{CH}_2\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})$ からなる群から選択される、項目38～53のいずれか1項に記載の化合物。

[項目55]

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキルオキシ及び任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルキニルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される、項目38～54のいずれか1項に記載の化合物。

10

[項目56]

任意に置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキルオキシは $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ フルオロアルキルオキシである、項目55に記載の化合物。

[項目57]

任意に置換されていてもよい $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルキニルオキシは $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ アルキニルアルキルオキシである、項目55に記載の化合物。

[項目58]

$\text{R}^1$ は $\text{H}_3\text{CO}$ 、 $\text{F}_2\text{HCF}_2\text{CO}$ 、 $\text{F}_2\text{HCO}$ 、 $\text{F}_3\text{CO}$ 、及び $\text{CHCCH}_2\text{O}$ からなる群から選択される、項目38～57のいずれか1項に記載の化合物。

[項目59]

$\text{R}^2$ は $\text{H}_3\text{CO}$ 、 $\text{F}_2\text{HCF}_2\text{CO}$ 、 $\text{F}_2\text{HCO}$ 、 $\text{F}_3\text{CO}$ 、及び $\text{CHCCH}_2\text{O}$ からなる群から選択される、項目38～58のいずれか1項に記載の化合物。

20

[項目60]

$\text{R}^3$ は $\text{H}_3\text{CO}$ 、 $\text{F}_2\text{HCF}_2\text{CO}$ 、 $\text{F}_2\text{HCO}$ 、 $\text{F}_3\text{CO}$ 、及び $\text{CHCCH}_2\text{O}$ からなる群から選択される、項目38～59のいずれか1項に記載の化合物。

[項目61]

$\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は一緒になって $\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CO}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{OCF}_2\text{O}$ 、及び $\text{OCH}_2\text{O}$ からなる群から選択される、項目38～60に記載の化合物。

[項目62]

$\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は一緒になって $\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CO}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{OCF}_2\text{O}$ 、及び $\text{OCH}_2\text{O}$ からなる群から選択される、項目38～60のいずれか1項に記載の化合物。

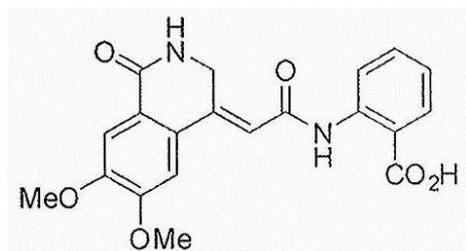
30

[項目63]

以下の



## 【化 7】



からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容可能な塩またはプロドラッグ。

[ 項目 6 4 ]

項目 3 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び医薬的に許容可能な希釈剤、賦形剤またはキャリアを含む医薬組成物。

[ 項目 6 5 ]

線維症に関連する疾患または症状を治療する方法であって、項目 3 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量をかかると治療に必要な被験者に投与することを含む、前記方法。

[ 項目 6 6 ]

前記疾患または症状が、線維性皮膚疾患、肺病、心臓疾患及び腎臓病からなる群から選択される、項目 6 5 に記載の方法。

[ 項目 6 7 ]

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療法であって、項目 3 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量をかかると治療に必要な被験者に投与することを含む、前記方法。

[ 項目 6 8 ]

被験者において線維症を抑制する方法であって、項目 3 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量を前記被験者に投与することを含む、前記方法。

[ 項目 6 9 ]

線維症を抑制するための項目 3 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

[ 項目 7 0 ]

線維症に関連する疾患または症状の治療における項目 3 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

[ 項目 7 1 ]

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療における項目 3 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

[ 項目 7 2 ]

線維症に関連する疾患または症状の治療用薬剤の製造における項目 3 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

[ 項目 7 3 ]

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療用薬剤の製造における項目 3 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

[ 項目 7 4 ]

式 ( I I I ) :

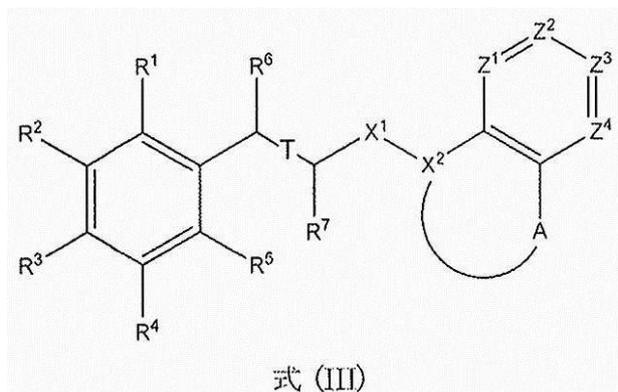
10

20

30

40

## 【化8】



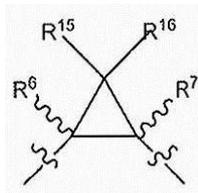
10

{ A は、 $-(CR^9R^{10})_p - (Y)_q - (C(O))_r - (CR^{11}R^{12})_s$  - 及び  $-(CR^9R^{10})_p - (C(O))_r - (Y)_q - (CR^{11}R^{12})_s$  からなる群から選択され、ここで Y は、O、S、 $NR^{13}$  からなる群から選択され、p 及び s はそれぞれ 0、1、及び 2 からなる群から独立して選択される整数であり、q 及び r はそれぞれ 0 及び 1 からなる群から独立して選択される整数であり、及び  $p + q + r + s$  は 1、2、及び 3 からなる群から選択される整数であり；

T は単結合、二重結合、三重結合及び

## 【化9】

20



からなる群から選択され；

$X^1$  は  $C=O$ 、 $CF_2$  または  $SO_2$ 、 $PO_2$  からなる群から選択され；

$X^2$  は、 $CR^{17}$  及び N からなる群から選択され；

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、及び  $Z^4$  は  $CR^8$  及び N からなる群からそれぞれ独立して選択され；

30

$R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{15}$  及び  $R^{16}$  は H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルキニル、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{10}$  ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい  $C_6 - C_{18}$  アリール、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{18}$  ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{10}$  ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_3 - C_{12}$  シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_6 - C_{18}$  アリールオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{18}$  ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキルアミノ、 $SR^{18}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $SO_2R^{18}$ 、 $SONR^{19}R^{20}$ 、 $SOR^{18}$ 、 $COR^{18}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{18}$ 、 $CONR^{19}R^{20}$ 、 $NR^{19}COR^{18}$ 、 $NR^{19}COOR^{18}$ 、 $NR^{19}SO_2R^{18}$ 、 $NR^{19}CONR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{19}R^{20}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

40

$R^2$  及び  $R^3$  は、H、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_1$

50

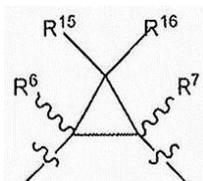
$C_2$ -アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{18}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $SO_2R^{18}$ 、 $SONR^{19}R^{20}$ 、 $SOR^{18}$ 、 $COR^{18}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{18}$ 、 $CONR^{19}R^{20}$ 、 $NR^{19}COR^{18}$ 、 $NR^{19}COOR^{18}$ 、 $NR^{19}SO_2R^{18}$ 、 $NR^{19}CONR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{19}R^{20}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか； $R^2$ 及び $R^3$ は縮合して5若しくは6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成することができ、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい；

10

20

$R^6$ 及び $R^7$ は、Tが単結合、二重結合または

【化10】



であるときに存在し、Tが三重結合であるときには存在せず、 $R^6$ 及び $R^7$ はH、 $NO_2$ 、 $CN$ 、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6$ - $C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{18}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $SO_2R^{18}$ 、 $SONR^{19}R^{20}$ 、 $SOR^{18}$ 、 $COR^{18}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{18}$ 、 $CONR^{19}R^{20}$ 、 $NR^{19}COR^{18}$ 、 $NR^{19}COOR^{18}$ 、 $NR^{19}SO_2R^{18}$ 、 $NR^{19}CONR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{19}R^{20}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

30

40

$R^{13}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ はH、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2$ - $C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1$ - $C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3$ - $C$

50

$C_{1-12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^{18}$ はH、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択され；及び

$n$ は0、1、2、3、及び4からなる群から選択される整数である}

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩またはプロドラッグ。

[項目75]

式中、 $R^2$ は $-X^3 - R^{22}$ であり、 $R^3$ は $-X^4 - R^{23}$ であり、ここで

$R^{22}$ 及び $R^{23}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルメチル、 $C_3 - C_{10}$ アルケン、 $C_3 - C_{10}$ アルキン、アリール、 $C_5 - C_{20}$ アルカリール、縮合 $C_5 - C_{20}$ アリールまたはアルカリール及び複素環式または縮合環を含む炭化水素鎖からなる群から選択され、そのいずれも任意に置換されていてもよい；

$X^3$ 及び $X^4$ は同一または異なり、結合、 $CR^{24}R^{25}$ 、O、 $NR^{26}$ 、及びSからなる群から選択され；

$R^{24}$ 及び $R^{25}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{14}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2R^{14}$ 、 $SONR^{15}R^{16}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $COR^{14}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{14}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{14}$ 、 $NR^{15}COOR^{14}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{14}$ 、 $NR^{15}CONR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、及びアシルからなる群から選択され；及び

$R^{26}$ はH、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される、項目74に記載の化合物。

[項目76]

10

20

30

40

50

$R^{22}$  及び  $R^{23}$  は縮合して 5 若しくは 6 員のシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい、項目 75 に記載の化合物。

[ 項目 77 ]

$X^1$  は  $C=O$  及び  $SO_2$  からなる群から選択される、項目 74 ~ 76 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 78 ]

$X^2$  は N である、項目 74 ~ 77 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 79 ]

A は  $CH_2CH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2O$ 、 $CH_2CH_2S$ 、 $CH_2CH_2NR^{13}$ 、 $CH_2CH=CH$ 、 $CH=CHCH_2$ 、 $CH=CHC(O)$ 、 $C(O)CH=CH$ 、 $C=NC(O)$ 、 $CH_2OC(O)$ 、 $C(O)OC(O)$ 、 $CH_2SC(O)$ 、 $C(O)SC(O)$ 、 $C(O)OCH_2$ 、 $C(O)SCH_2$ 、 $C(O)CH_2NR^{13}$ 、 $C(O)CH_2S$ 、 $C(O)CH_2O$ 、 $C(S)CH_2O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH_2O$ 、 $C(O)O$ 、 $CH_2S$ 、 $CH_2NR^{13}$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $SC(O)$ 、 $C(S)O$ 、 $C(O)S$ 、 $C(S)S$ 、 $C(O)NR^{13}$ 、 $C(S)NR^{13}$  からなる群から選択される、請求項 74 ~ 78 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

[ 項目 80 ]

$R^2$  及び  $R^3$  は任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキルオキシ及び任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルキニルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される、項目 74 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

[ 項目 81 ]

任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキルオキシは  $C_1 - C_{12}$  フルオロアルキルオキシである、項目 80 に記載の化合物。

[ 項目 82 ]

任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルキニルオキシは  $C_2 - C_{12}$  アルキニルアルキルオキシである、項目 80 に記載の化合物。

[ 項目 83 ]

$R^2$  は  $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び  $CHCCH_2O$  からなる群から選択される、項目 74 ~ 82 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 84 ]

$R^3$  は  $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び  $CHCCH_2O$  からなる群から選択される、項目 74 ~ 83 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

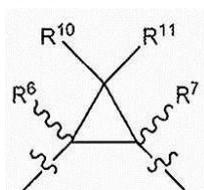
[ 項目 85 ]

$R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $OCF_2CF_2CO$ 、 $OCH_2CH_2O$ 、 $OCF_2O$ 、及び  $OCH_2O$  からなる群から選択される、項目 74 ~ 84 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 86 ]

T は二重結合及び

【化 11】



40

からなる群から選択される、項目 74 ~ 85 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 87 ]

$R^6$  は H 及び  $C_1 - C_6$  アルキルからなる群から選択される、項目 74 ~ 86 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 88 ]

$R^7$  は H、CN、 $NO_2$  及び  $C_1 - C_6$  アルキルからなる群から選択される、項目 74 ~ 87 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

[ 項目 8 9 ]

$R^1$  は H 及び任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシからなる群から選択される、項目 7 4 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 9 0 ]

$R^4$  は H 及び任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシからなる群から選択される、項目 7 4 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 9 1 ]

$R^5$  は H である、項目 7 4 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 9 2 ]

$R^8$  は H、ハロゲン、 $COOR^{18}$ 、 $COR^{18}$ 、 $CONR^{19}R^{20}$ 、 $R^{19}R^{20}$ 、 $SO_2R^{18}$ 、及び  $SONR^{19}R^{20}$  からなる群から選択される、項目 7 4 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

[ 項目 9 3 ]

$R^8$  は H、ハロゲン、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CONHOH$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SONHCH_3$ 、及び  $SON(CH_3)_2$  からなる群から選択される、項目 9 2 に記載の化合物。

[ 項目 9 4 ]

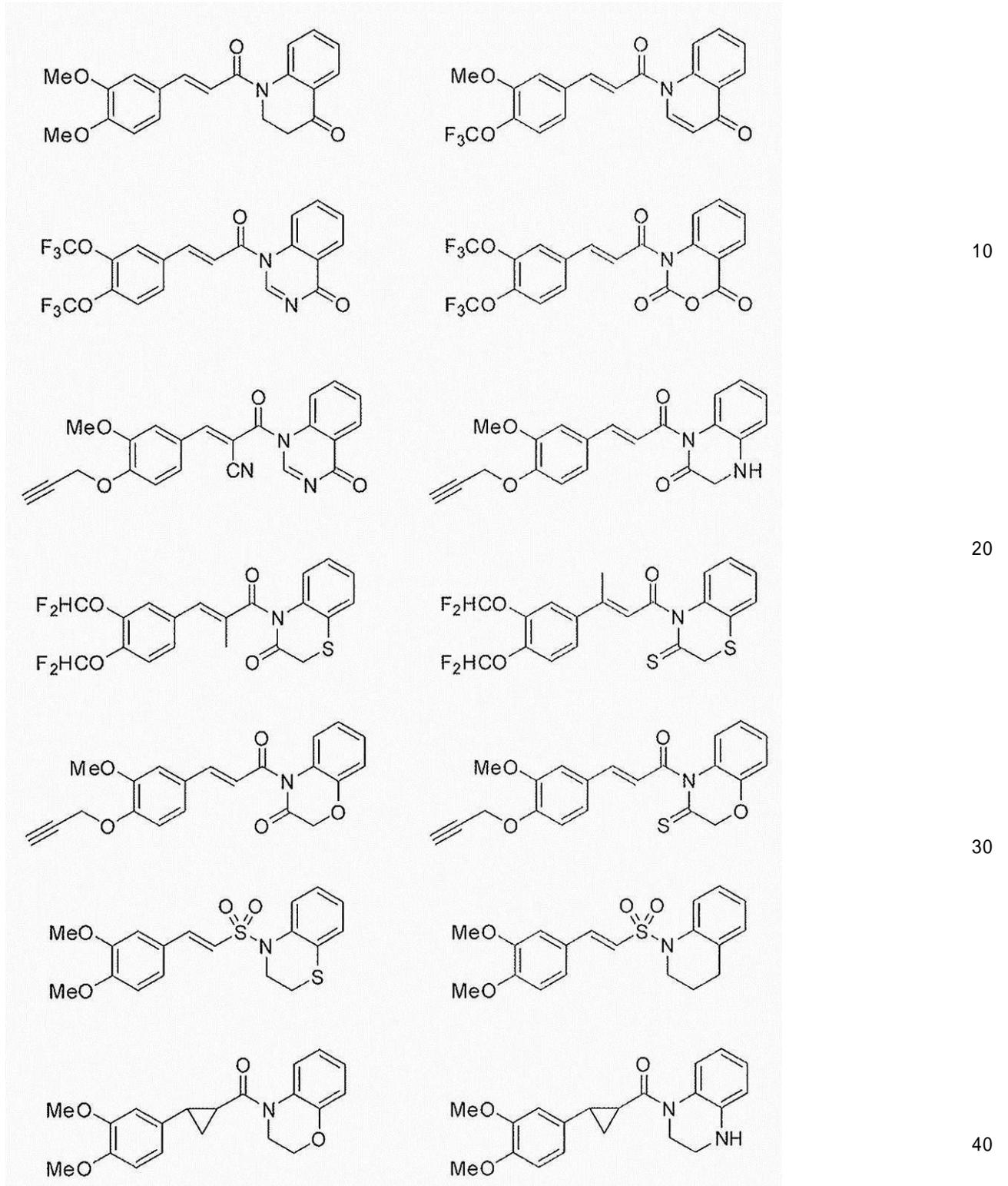
$n$  は 1 である、項目 9 2 または 9 3 に記載の化合物。

[ 項目 9 5 ]

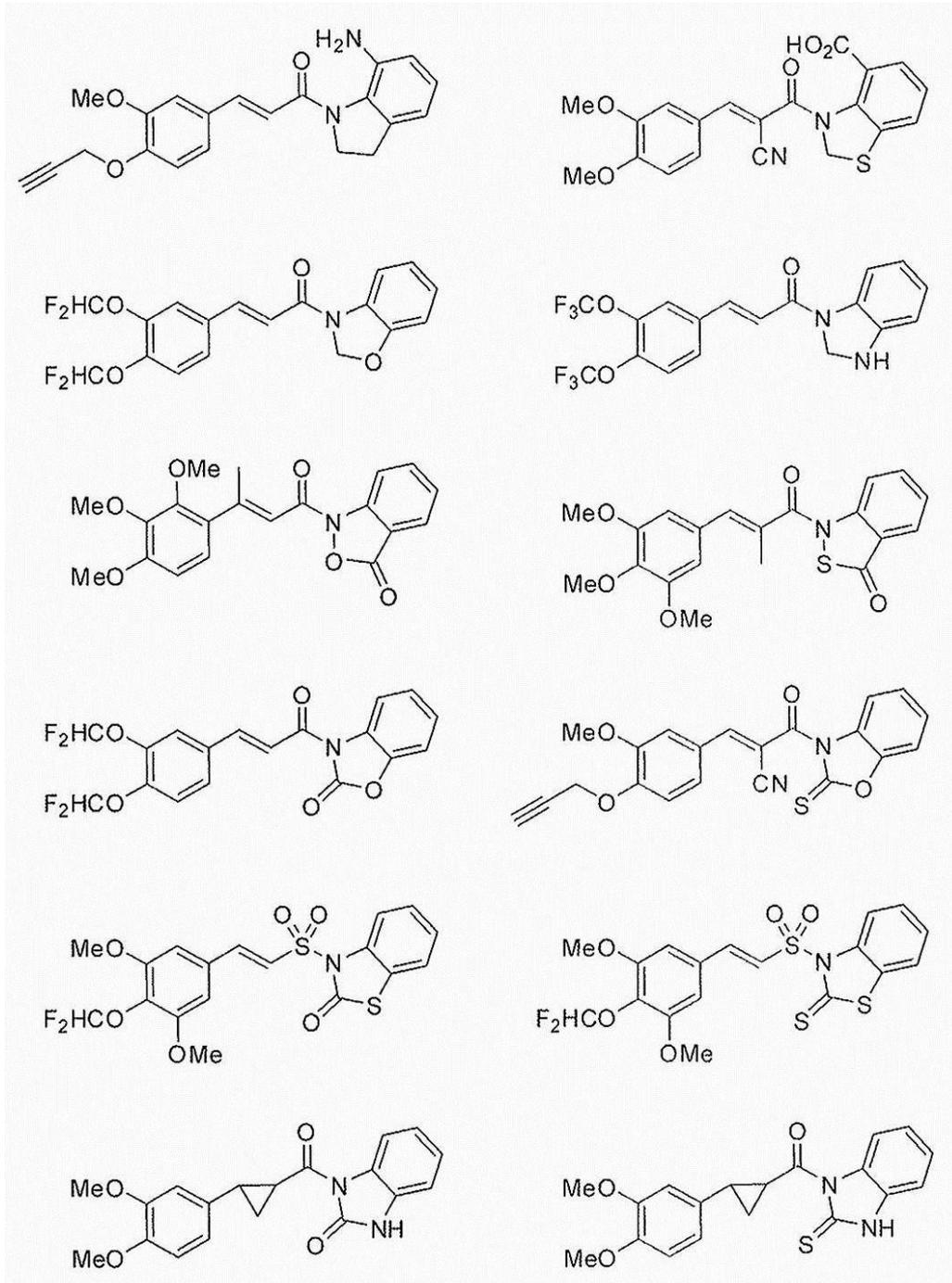
以下の

20

## 【化 1 2】



## 【化 1 3】

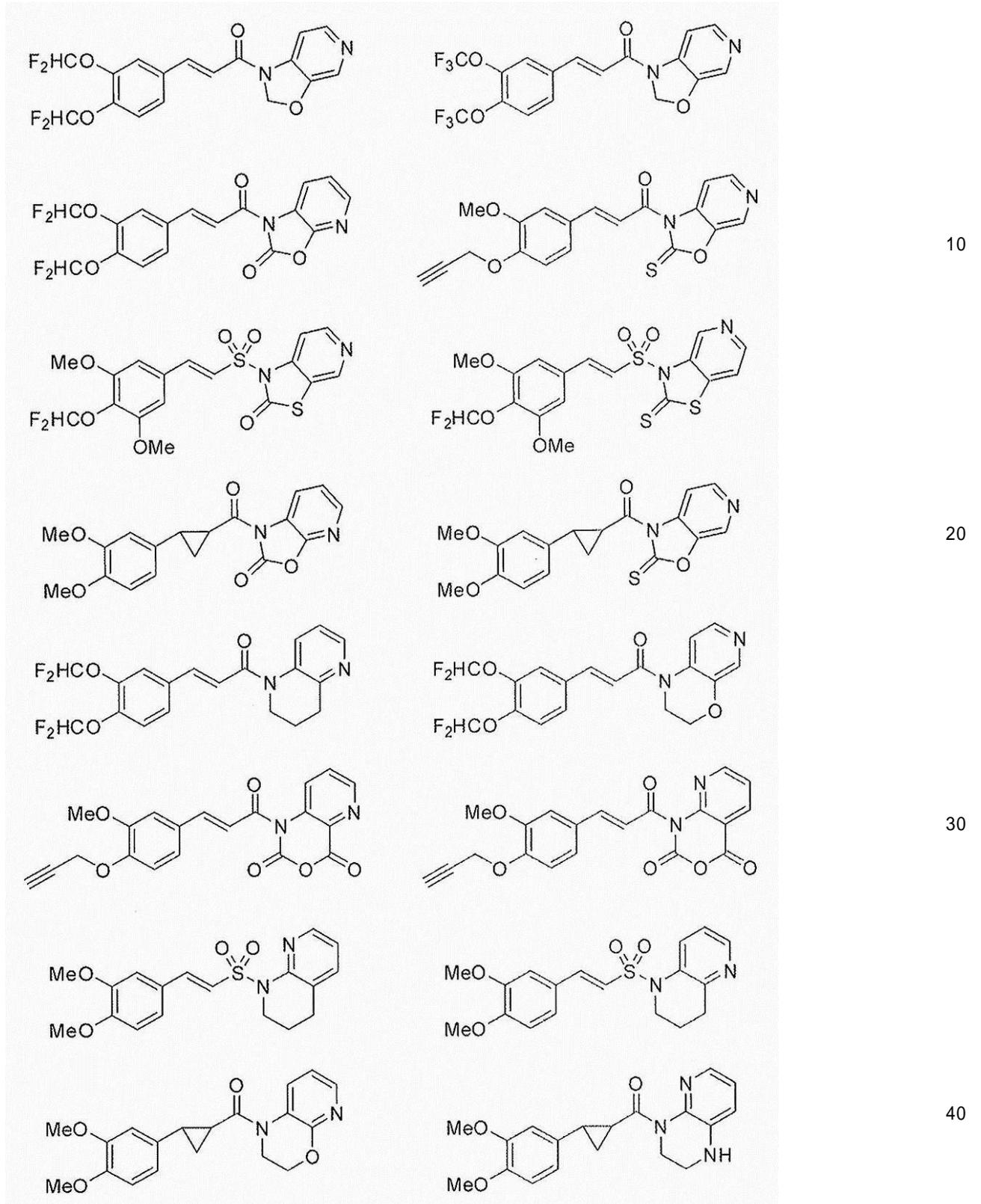


10

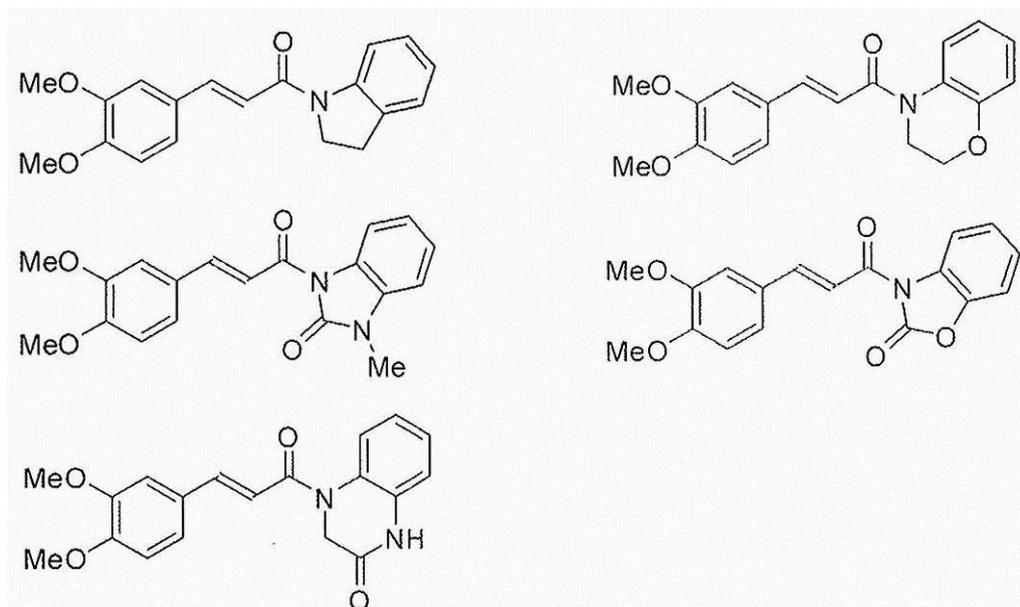
20

30

## 【化 1 4】



## 【化15】



10

からなる群から選択される化合物、またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

[ 項目 9 6 ]

20

項目 7 4 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び医薬的に許容可能な希釈剤、賦形剤またはキャリアを含む医薬組成物。

[ 項目 9 7 ]

線維症に関連する疾患または症状を治療する方法であって、項目 7 4 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量をかかると治療に必要な被験者に投与することを含む、前記方法。

[ 項目 9 8 ]

前記疾患または症状が、線維性皮膚疾患、肺病、心臓疾患及び腎臓病からなる群から選択される、項目 9 7 に記載の方法。

[ 項目 9 9 ]

30

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療法であって、項目 7 4 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量をかかると治療に必要な被験者に投与することを含む、前記方法。

[ 項目 1 0 0 ]

被験者において線維症を抑制する方法であって、項目 7 4 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量を前記被験者に投与することを含む、前記方法。

[ 項目 1 0 1 ]

線維症を抑制するための項目 7 4 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

[ 項目 1 0 2 ]

線維症に関連する疾患または症状の治療における項目 7 4 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

40

[ 項目 1 0 3 ]

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療における項目 7 4 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

[ 項目 1 0 4 ]

線維症に関連する疾患または症状の治療用薬剤の製造における項目 7 4 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

[ 項目 1 0 5 ]

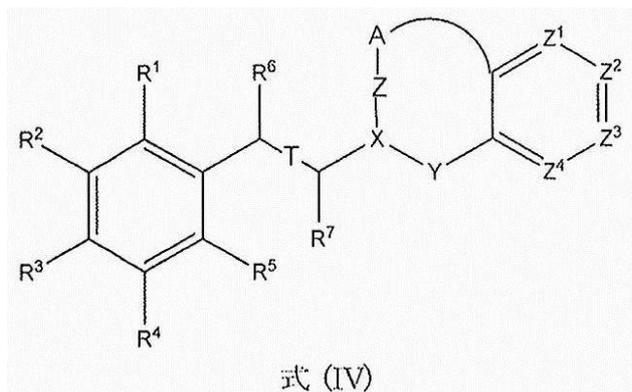
炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療用薬剤の製造における項目 7 4 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

50

[ 項目 106 ]

式 (IV) :

【化 16】



10

{ 式中、

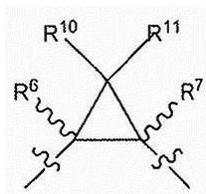
Z - X - Yは、N = C - N、N - C = N、O - C = N、S - C = N、N = C - O、N = C - S、C = C - NH、C = C - O、C = C - S、及びC(O) - C = Nからなる群から選択され；

Aは、結合、SO<sub>2</sub>、C、C = S、C = O、C = NR<sup>9</sup>、及びNR<sup>9</sup>からなる群から選択され；

20

Tは、結合、二重結合、三重結合、及び

【化 17】



からなる群から選択され；

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、及びZ<sup>4</sup>はCR<sup>8</sup>及びNからなる群からそれぞれ独立して選択され；

30

R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、及びR<sup>11</sup>は、H、ハロゲン、OH、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>アルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>アルキニル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub> - C<sub>18</sub>アリール、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>ヘテロアリール、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>6</sub> - C<sub>18</sub>アリールオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキルアミノ、SR<sup>12</sup>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、SONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、SOR<sup>12</sup>、COR<sup>12</sup>、COOH、COOR<sup>12</sup>、CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、NR<sup>13</sup>COR<sup>12</sup>、NR<sup>13</sup>COOR<sup>12</sup>、NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、NR<sup>13</sup>CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

40

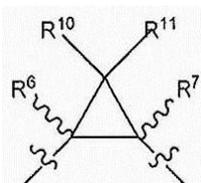
R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、H、OH、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>1</sub>

50

$C_2 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{12}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $SONR^{13}R^{14}$ 、 $SOR^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COR^{12}$ 、 $NR^{13}COOR^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか；または $R^2$ 及び $R^3$ は縮合して5若しくは6員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環を形成することができ、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい；

$R^6$ 及び $R^7$ は、Tが単結合、二重結合または

【化18】



であるときに存在し、Tが三重結合であるときには存在せず、 $R^6$ 及び $R^7$ はH、 $NO_2$ 、 $CN$ 、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{12}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $SONR^{13}R^{14}$ 、 $SOR^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COR^{12}$ 、 $NR^{13}COOR^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、及びアシルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^9$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、及び $R^{15}$ はH、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C$

$C_{1-12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^{12}$ はH、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択され；及び

Nは、0、1、2、3、及び4からなる群から選択される整数である}

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

[項目107]

式中、 $R^2$ は $-X^2 - R^{16}$ であり、 $R^3$ は $-X^3 - R^{17}$ であり、ここで

$R^{16}$ 及び $R^{17}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルメチル、 $C_3 - C_{10}$ アルケン、 $C_3 - C_{10}$ アルキン、アリール、 $C_5 - C_{20}$ アルカリール、縮合 $C_5 - C_{20}$ アリールまたはアルカリール及び複素環式または縮合環を含む炭化水素鎖からなる群から選択され、そのいずれも任意に置換されていてもよい；

$X^2$ 及び $X^3$ は同一または異なり、結合、 $CR^{18}R^{19}$ 、O、 $NR^{20}$ 、及びSからなる群から選択され；

$R^{18}$ 及び $R^{19}$ は同一または異なり、H、ハロゲン、OH、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 $SR^{12}$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $SONR^{13}R^{14}$ 、 $SOR^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $COOH$ 、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}COR^{12}$ 、 $NR^{13}COOR^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、及びアシルからなる群から選択され；及び

$R^{20}$ はH、N-保護基、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ アルキル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルケニル、任意に置換されていてもよい $C_2 - C_{12}$ アルキニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、任意に置換されていてもよい $C_6 - C_{18}$ アリール、及び任意に置換されていてもよい $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される、項目106に記載の化合物。

[項目108]

10

20

30

40

50

$R^{16}$  及び  $R^{17}$  は縮合して 5 若しくは 6 員のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、そのそれぞれは任意に置換されていてもよい、項目 107 に記載の化合物。

[ 項目 109 ]

$R^2$  及び  $R^3$  は任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキルオキシ及び任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルキニルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される、項目 106 ~ 108 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 110 ]

任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_{12}$  アルキルオキシが  $C_1 - C_{12}$  フルオロアルキルオキシである、項目 109 に記載の化合物。

10

[ 項目 111 ]

任意に置換されていてもよい  $C_2 - C_{12}$  アルキニルオキシが  $C_2 - C_{12}$  アルキニルアルキルオキシである、項目 109 に記載の化合物。

[ 項目 112 ]

$R^2$  は  $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び  $CHCCH_2O$  からなる群から選択される、項目 109 に記載の化合物。

[ 項目 113 ]

$R^3$  は  $H_3CO$ 、 $F_2HCF_2CO$ 、 $F_2HCO$ 、 $F_3CO$ 、及び  $CHCCH_2O$  からなる群から選択される、項目 109 に記載の化合物。

[ 項目 114 ]

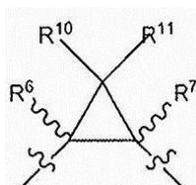
$R^2$  及び  $R^3$  は一緒になって  $OCF_2CF_2CO$ 、 $OCH_2CH_2O$ 、 $OCF_2O$ 、及び  $OCH_2O$  からなる群から選択される、項目 108 に記載の化合物。

20

[ 項目 115 ]

T は二重結合及び

【化 19】



からなる群から選択される、項目 106 ~ 114 のいずれか 1 項の化合物。

30

[ 項目 116 ]

$R^6$  は H 及び  $C_1 - C_6$  アルキルからなる群から選択される、項目 106 ~ 115 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 117 ]

$R^7$  は H、CN、 $NO_2$ 、及び  $C_1 - C_6$  アルキルからなる群から選択される、項目 106 ~ 116 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 118 ]

$R^1$  は H 及び任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシからなる群から選択される、項目 106 ~ 117 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

[ 項目 119 ]

$R^4$  は H 及び任意に置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシからなる群から選択される、項目 106 ~ 118 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 120 ]

$R^5$  は H である、項目 106 ~ 119 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 121 ]

$R^8$  は H、ハロゲン、 $COOR^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、及び  $SONR^{13}R^{14}$  からなる群から選択される、項目 106 ~ 120 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[ 項目 122 ]

50

$R^8$ はH、ハロゲン、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHOH$ 、 $CONHCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SONHCH_3$ 、及び $SON(CH_3)_2$ からなる群から選択される、項目121に記載の化合物。

[項目123]

nは1である、項目121または122のいずれかに記載の化合物。

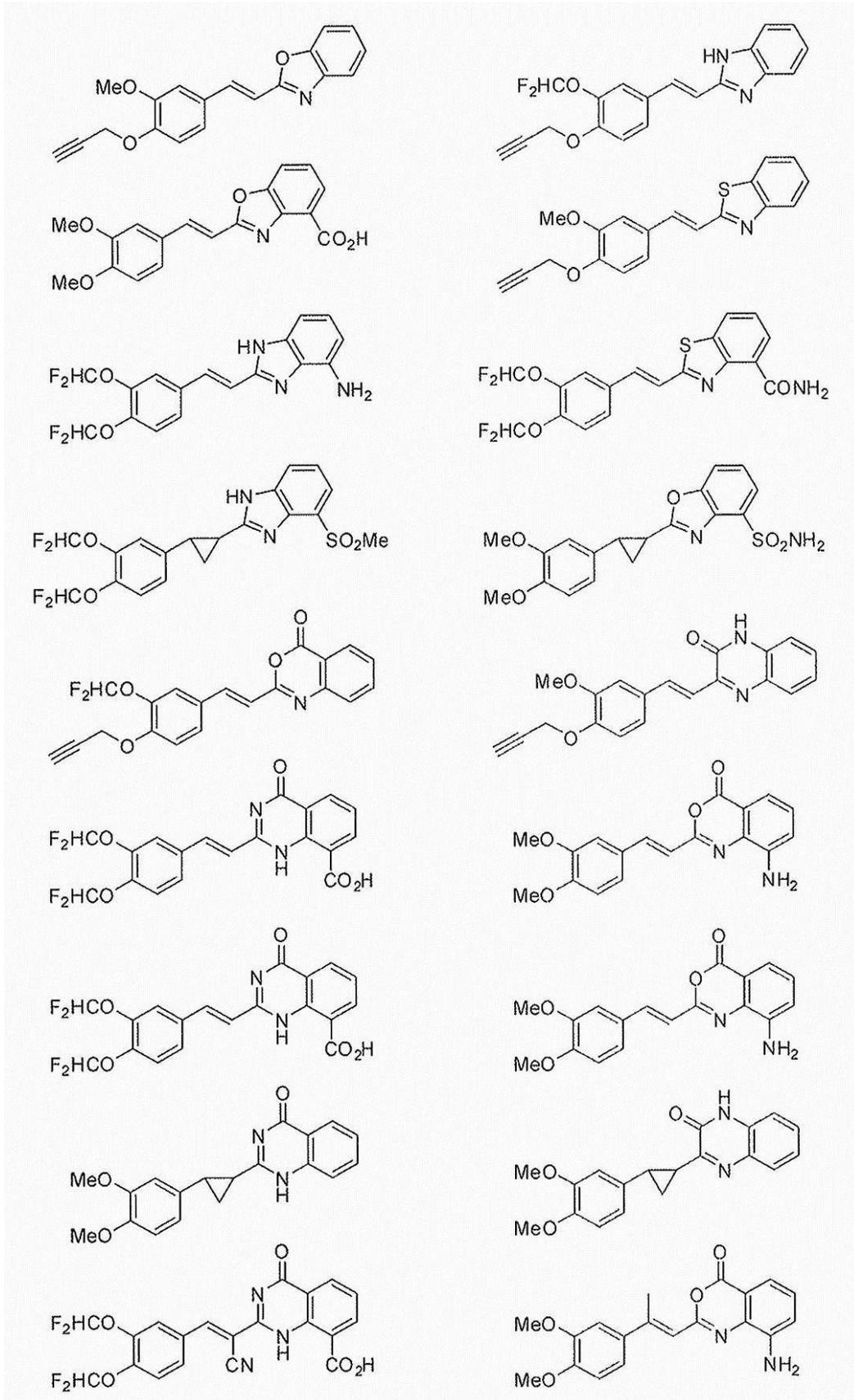
[項目124]

$R^8$ 基はY基に対してオルトの位置である、項目123に記載の化合物。

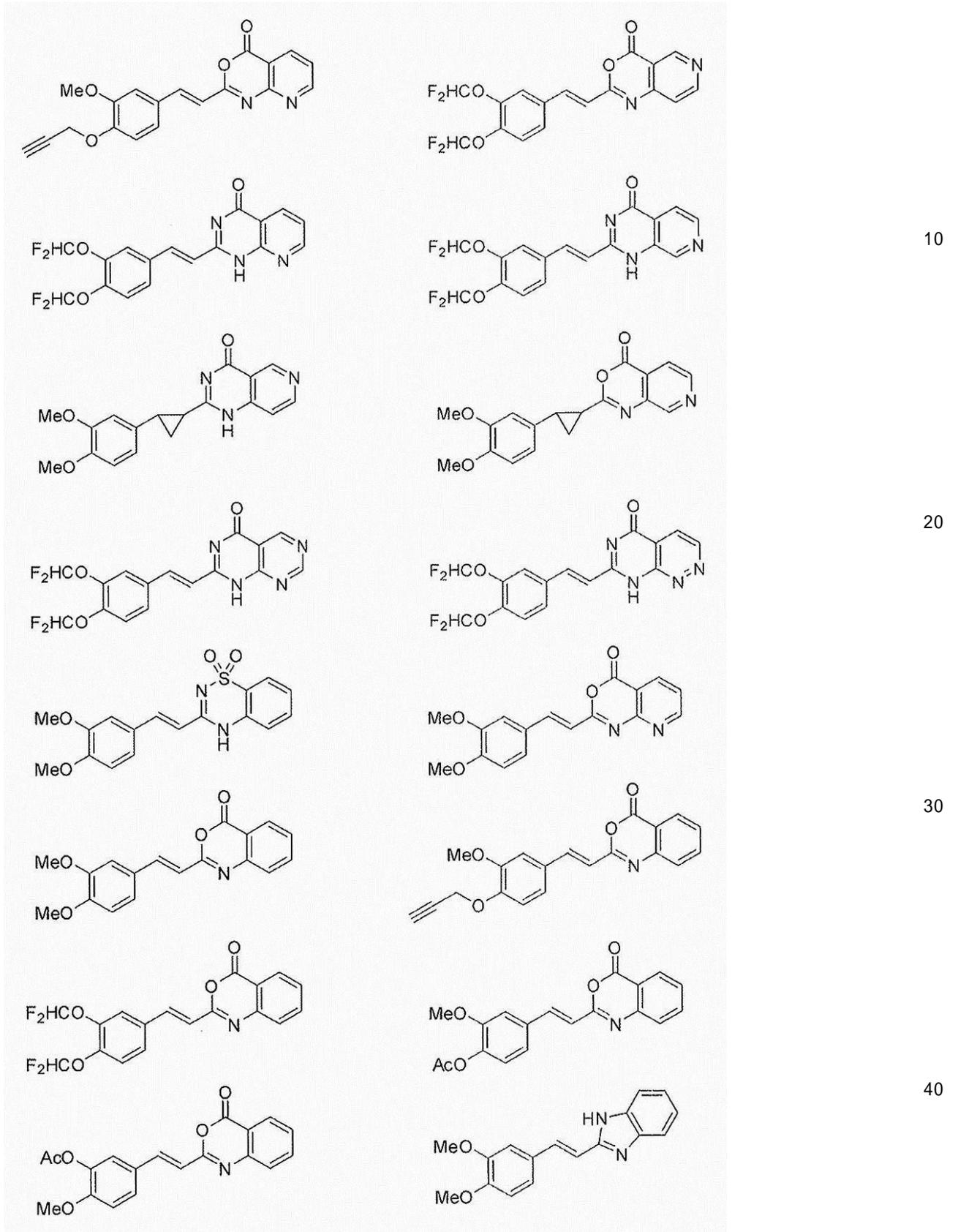
[項目125]

以下の

【化 20】



## 【化 2 1】



からなる群から選択される化合物、またはその医薬的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

## [ 項目 1 2 6 ]

項目 1 0 6 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び医薬的に許容可能な希釈剤、賦形剤またはキャリアを含む医薬組成物。

## [ 項目 1 2 7 ]

線維症に関連する疾患または症状を治療する方法であって、項目 1 0 6 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量をかかると治療に必要な被験者に投与することを含む、前記方法。

## [ 項目 1 2 8 ]

前記疾患または症状が、線維性皮膚疾患、肺病、心臓疾患及び腎臓病からなる群から選択される、項目 1 2 7 に記載の方法。

## [ 項目 1 2 9 ]

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療法であって、項目 1 0 6 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量をかかると治療に必要な被験者に投与することを含む、前記方法。

10

## [ 項目 1 3 0 ]

被験者において線維症を抑制する方法であって、項目 1 0 6 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的有効量を前記被験者に投与することを含む、前記方法。

## [ 項目 1 3 1 ]

線維症を抑制するための項目 1 0 6 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

## [ 項目 1 3 2 ]

線維症に関連する疾患または症状の治療における項目 1 0 6 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

## [ 項目 1 3 3 ]

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療における項目 1 0 6 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

20

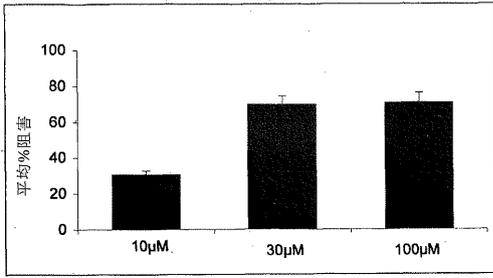
## [ 項目 1 3 4 ]

線維症に関連する疾患または症状の治療用薬剤の製造における項目 1 0 6 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

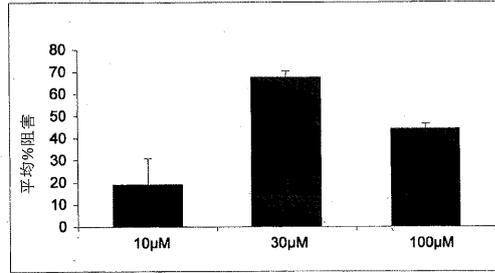
## [ 項目 1 3 5 ]

炎症及び/または良性若しくは悪性腫瘍性疾患により特徴付けられる疾患または症状の治療用薬剤の製造における項目 1 0 6 ~ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

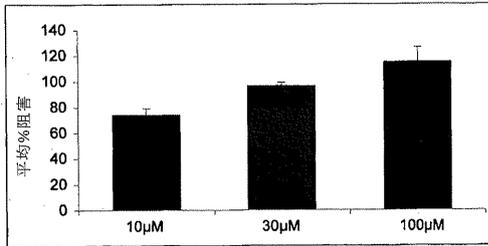
【 図 1 】



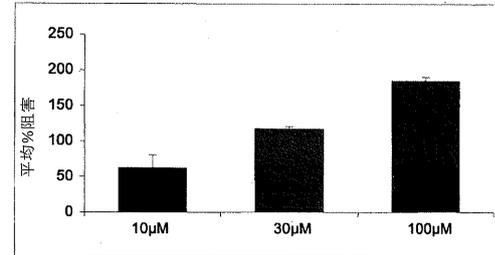
【 図 4 】



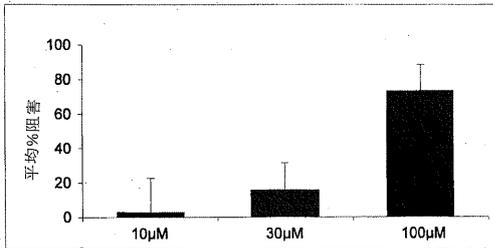
【 図 2 】



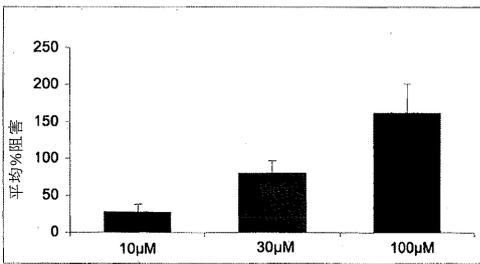
【 図 5 】



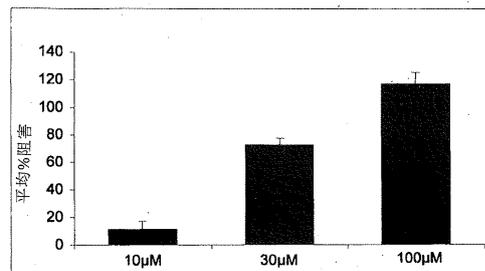
【 図 3 】



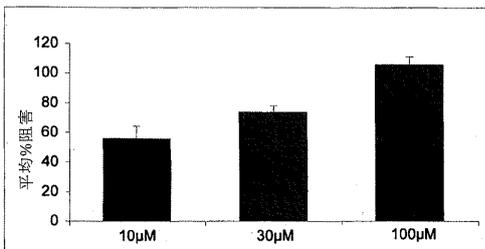
【 図 6 】



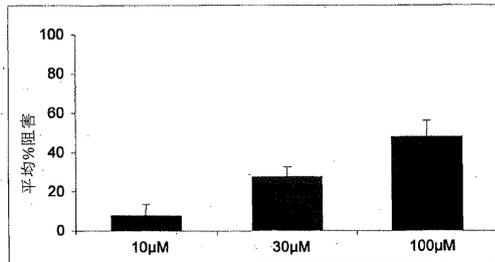
【 図 9 】



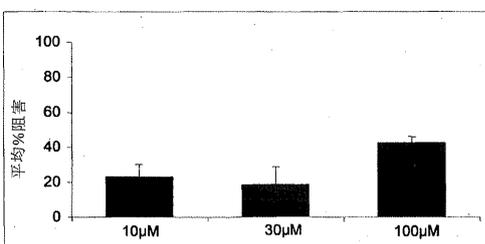
【 図 7 】



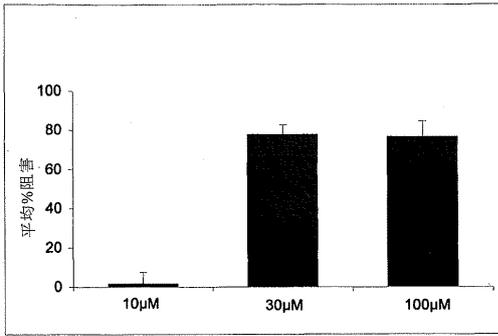
【 図 10 】



【 図 8 】



【 1 1】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/403 (2006.01)	A 6 1 K	31/403
A 6 1 K	31/4184 (2006.01)	A 6 1 K	31/4184
A 6 1 K	31/538 (2006.01)	A 6 1 K	31/538
C 0 7 D	235/16 (2006.01)	C 0 7 D	235/16
C 0 7 D	265/36 (2006.01)	C 0 7 D	265/36
C 0 7 D	235/26 (2006.01)	C 0 7 D	235/26 C
C 0 7 D	263/58 (2006.01)	C 0 7 D	263/58
A 6 1 K	31/423 (2006.01)	A 6 1 K	31/423
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K	31/498
C 0 7 D	241/44 (2006.01)	C 0 7 D	241/44

- (72)発明者 ウィリアムズ, スペンサー, ジョン  
オーストラリア国 3 0 5 8 ヴィクトリア州 コーブルク, プレストン ストリート 3 2
- (72)発明者 サミット, スティーブン  
オーストラリア国 3 1 0 6 ヴィクトリア州 テンプルストー, ワーリック グローヴ 4
- (72)発明者 ケリー, ダーレン ジェームズ  
オーストラリア国 3 1 1 5 ヴィクトリア州 ワンガ パーク, ケニルワース アヴェニュー  
1 - 3

審査官 佐溝 茂良

- (56)参考文献 特開平11-180952(JP,A)  
特表2001-506623(JP,A)  
特表2004-506040(JP,A)  
特表2005-511790(JP,A)  
特表2005-511634(JP,A)  
特表2001-515487(JP,A)  
特公昭45-038700(JP,B1)  
特表2006-522744(JP,A)  
特開昭61-091163(JP,A)  
特表2008-540539(JP,A)  
Messiha, N. N. et al., Synthesis of some benzoxazin-4-ones, quinazolin-4-ones, and the related products, Indian Journal of Chemistry, 1975年, 13(4), 326-8  
Gazit, Aviv et al., Tyrphostins. II. Heterocyclic and -substitutedbenzylidenemalonitrile tyrphostins as potent inh, Journal of Medicinal Chemistry, 1991年, 34(6), 1896-1907

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 9 / 0 4  
A 6 1 K 3 1 / 4 0 3  
A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4  
A 6 1 K 3 1 / 4 2 3  
A 6 1 K 3 1 / 4 9 8  
A 6 1 K 3 1 / 5 3 6  
A 6 1 K 3 1 / 5 3 6 5  
A 6 1 K 3 1 / 5 3 8  
A 6 1 P 4 3 / 0 0

C07D 235/16

C07D 235/26

C07D 241/44

C07D 263/58

C07D 265/22

C07D 265/36

CAplus/REGISTRY(STN)