

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-535642

(P2005-535642A)

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005.11.24)

| (51) Int. Cl. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
|----------------------------|----------------|-------------|
| C07D 231/12 | C O 7 D 231/12 | C S P B |
| A61K 31/415 | C O 7 D 231/12 | E |
| A61K 45/00 | A 6 1 K 31/415 | 4 C O 8 4 |
| A61P 1/00 | A 6 1 K 45/00 | 4 C O 8 6 |
| A61P 1/04 | A 6 1 P 1/00 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 142 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2004-518033 (P2004-518033) | (71) 出願人 | 505000044 |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年6月30日 (2003. 6. 30) | | ニトロメッド インコーポレーティッド |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成17年2月28日 (2005. 2. 28) | | アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2003/020421 | | キシントン スプリング ストリート 1 |
| (87) 国際公開番号 | W02004/002420 | | 25 |
| (87) 国際公開日 | 平成16年1月8日 (2004. 1. 8) | (74) 代理人 | 100102978 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/392, 044 | | 弁理士 清水 初志 |
| (32) 優先日 | 平成14年6月28日 (2002. 6. 28) | (74) 代理人 | 100108774 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 橋本 一憲 |
| | | (74) 代理人 | 100128048 |
| | | | 弁理士 新見 浩一 |
| | | (72) 発明者 | ガーベイ デイビッド エス. |
| | | | アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ド |
| | | | ーバー グランド ヒル ドライブ 10 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキシムおよび/またはヒドラゾンを含むニトロソ化および/またはニトロシル化シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害剤、組成物、および使用方法

(57) 【要約】

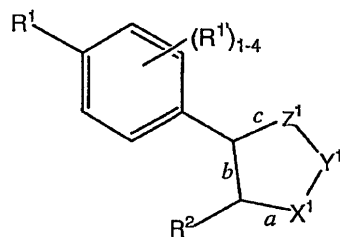
本発明は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有する新規シクロオキシゲナーゼ2(COX-2)選択的阻害剤ならびに、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有する少なくとも1つのシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)選択的阻害剤、および任意で、一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出するか、一酸化窒素の内因的合成を刺激するか、内皮由来の弛緩因子の内因性レベルを上昇させるか、または一酸化窒素シンターゼの基質である、少なくとも1つの化合物、および/または少なくとも1つの治療薬を含む、新規組成物を記載する。本発明はまた、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し任意でニトロソ化および/またはニトロシル化された少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤、ならびに任意で、少なくとも1つの一酸化窒素ドナー、および/または任意で少なくとも1つの治療薬を含む、新規キットも提供する。本発明の少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有する新規シクロオキシゲナーゼ2選択的阻害剤は、任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されていてもよい。本発明はまた、炎症、疼痛、および発熱を治療する方法；COX-2選択的阻害剤の消化管特性を治療および/または改善する方法；創傷治癒を促進する方法；腎および/または呼吸器毒性を治療および/または予防する方法；シクロオキシゲナーゼ-2レベルの上昇によって生じる他の疾患を治療および/または予防する方法；ならびにCOX-2選択的阻害剤の循環器系プロファイルを改善する方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

[下記式 (I)の化合物は、



I

10

であり

(式中、

辺bが二重結合であり、辺aおよびcが単結合である場合には、 $-X^1-Y^{-1}-Z^1-$ は、

(a) $-CR^4(R^5)-CR^5(R^5)-CR^4(R^5)-$;

(b) $-C(O)-CR^4(R^4)-CR^5(R^5)-$;

(c) $-CR^4(R^4)-CR^5(R^5)-C(O)-$;

(d) $-(CR^5(R^5))_k-O-C(O)-$;

(e) $-C(O)-O-(CR^5(R^5))_k-$;

(f) $-CR^4(R^4)-NR^3-CR^5(R^5)-$;

(g) $-CR^5(R^5)-NR^3-C(O)-$;

(h) $-CR^4=CR^4-S-$;

(i) $-S-CR^4=CR^4-$;

(j) $-S-N=CR^4-$;

(k) $-CR^4=N-S-$;

(l) $-N=CR^4-O-$;

(m) $-O-CR^4=N-$;

(n) $-NR^3-CR^4=N-$;

(o) $-N=CR^4-S-$;

(p) $-S-CR^4=N-$;

(q) $-C(O)-NR^3-CR^5(R^5)-$;

(r) $-R^3N-CR^5=C R^5-$;

(s) $-CR^4=CR^5-NR^3-$;

(t) $-O-N=CR^4-$;

(u) $-CR^4=N-O-$;

20

30

40

- (v) $-N=N-S-$;
(w) $-S-N=N-$;
(x) $-R^3N-CR^4=N-$;
(y) $-N=CR^4-NR^3-$;
(z) $-R^3N-N=N-$;
(aa) $-N=N-NR^3-$;
(bb) $-CR^4(R^4)-O-CR^5(R^5)-$;
(cc) $-CR^4(R^4)-S-CR^5(R^5)-$; 10
(dd) $-CR^4(R^4)-C(O)-CR^5(R^5)-$;
(ee) $-CR^4(R^4)-CR^5(R^5)-C(S)-$;
(ff) $-(CR^5(R^5))_k-O-C(S)-$;
(gg) $-C(S)-O-(CR^5(R^5))_k-$;
(hh) $-(CR^5(R^5))_k-NR^3-C(S)-$;
(ii) $-C(S)-NR^3-(CR^5(R^5))_k-$;
(jj) $-(CR^5(R^5))_k-S-C(O)-$;
(kk) $-C(O)-S-(CR^5(R^5))_k-$; 20
(ll) $-O-CR^4=CR^5-$;
(mm) $-CR^4=CR^5-O-$;
(nn) $-C(O)-NR^3-S-$;
(oo) $-S-NR^3-C(O)-$;
(pp) $-C(O)-NR^3-O-$;
(qq) $-O-NR^3-C(O)-$;
(rr) $-NR^3-CR^4=CR^5-$;
(ss) $-CR^4=N-NR^3-$; 30
(tt) $-NR^3-N=CR^4-$;
(uu) $-C(O)-NR^3-NR^3-$;
(vv) $-NR^3-NR^3-C(O)-$;
(ww) $-C(O)-O-NR^3-$;
(xx) $-NR^3-O-C(O)-$;
(yy) $-CR^4R^4-CR^5R^5-$;
(zz) $-C(O)-CR^4R^4-$;
(aaa) $-CR^4R^4-C(O)-$; 40
(bbb) $-C(S)-CR^4R^4-$;
(ccc) $-CR^4R^4-C(S)-$;
(ddd) $-C(=NR^3)-CR^4R^4-$;
(eee) $-CR^4R^4-C(=NR^3)-$;
(fff) $-O-CR^4R^4-C(S)-$; または
(ggg) $-O-CR^4R^4-C(O)-$;

であり、

辺 a および c が二重結合で、辺 b が単結合である場合には、 $-X^1 - Y^1 - Z^1 -$ は、

- (a) $=CR^4-O-CR^5=$;
- (b) $=CR^4-NR^3-CR^5=$;
- (c) $=N-S-CR^4=$;
- (d) $=CR^4-S-N=$;
- (e) $=N-O-CR^4=$;
- (f) $=CR^4-O-N=$;
- (g) $=N-S-N=$;
- (h) $=N-O-N=$;
- (i) $=N-NR^3-CR^4=$;
- (j) $=CR^4-NR^3-N=$;
- (k) $=N-NR^3-N=$;
- (l) $=CR^4-S-CR^5=$; または
- (m) $=CR^4-CR^4(R^4)-CR^5=$;

10

であり、

R^1 は、

- (a) $-S(O)_2-CH_3$;
- (b) $-S(O)_2-NR^8(D^1)$;
- (c) $-S(O)_2-N(D^1)-C(O)-CF_3$;
- (d) $-S(O)-(NH)-NH(D^1)$;
- (e) $-S(O)-(NH)-N(D^1)-C(O)-CF_3$;
- (f) $-P(O)(CH_3)NH(D^1)$;
- (g) $-P(O)(CH_3)_2$;
- (h) $-C(S)-NH(D^1)$;
- (i) $-S(O)(NH)CH_3$;
- (j) $-P(O)(CH_3)OD^1$; または
- (k) $-P(O)(CH_3)NH(D^1)$;

20

30

であり、

$R^{1'}$ は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) ハロゲン、
- (c) メチル、または
- (d) CH_2OH であり、

40

R^2 は、

- (a) 低級アルキル、
- (b) シクロアルキル、
- (c) 一、二、または三置換フェニルまたはナフチル(ここで、置換基は、各々独立に、
 - (1) 水素、
 - (2) ハロ、
 - (3) アルコキシ、
 - (4) アルキルチオ、
 - (5) CN、
 - (6) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、

50

- (7)低級アルキル、
- (8)N₃、
- (9)-CO₂D¹、
- (10)-CO₂-低級アルキル、
- (11)-(C(R⁵)(R⁶))_z-OD¹、
- (12)-(C(R⁵)(R⁶))_z-O-低級アルキル、
- (13)低級アルキル-CO₂-R⁵、
- (14)-OD¹、
- (15)ハロアルコキシ、
- (16)アミノ、
- (17)ニトロ、
- (18)アルキルスルフィニル、または
- (19)ヘテロアリールである)、

10

(d)一、二、または三置換ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは、S、O、もしくはNである1つのヘテロ原子および選択的に、1、2、もしくは3つの追加のN原子を有する原子数5の単環式の芳香環であるか、またはヘテロアリールは、Nである1つのヘテロ原子および選択的に、1、2、3、もしくは4つの追加のN原子を有する原子数6の単環であり、置換基は、各々独立に、

- (1)水素、
- (2)ハロ、
- (3)低級アルキル、
- (4)アルコキシ、
- (5)アルキルチオ、
- (6)CN、
- (7)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (8)N₃、
- (9)-C(R⁵)(R⁶)-OD¹、
- (10)-C(R⁵)(R⁶)-O-低級アルキル、または
- (11)アルキルスルフィニルである)、

20

(e)(d)のベンゾ融合類似物を含むベンゾヘテロアリール、

30

(f)-NR¹⁰R¹¹、

(g)-SR¹¹、

(h)-OR¹¹、

(i)-R¹¹、

(j)アルケニル、

(k)アルキニル、

(l)未置換、一、二、三、または四置換シクロアルケニル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)アルコキシ、
- (3)アルキルチオ、
- (4)CN、
- (5)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (6)低級アルキル、
- (7)N₃、
- (8)-CO₂D¹、
- (9)-CO₂-低級アルキル、
- (10)-C(R¹²)(R¹³)-OD¹、
- (11)-C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキル、
- (12)低級アルキル-CO₂-R¹²、

40

50

- (13)ベンジルオキシ、
- (14)-O-(低級アルキル)-CO₂R¹²、
- (15)-O-(低級アルキル)-NR¹²R¹³、または
- (16)アルキルスルフィニルである)、

(m)5、6、または7員環の一、二、三、または四置換ヘテロシクロアルキル基またはベンゾ複素環(ここで、ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ複素環はO、S、またはNから選択される1または2つのヘテロ原子を含有し、選択的に、カルボニル基またはスルホニル基を含有し、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、
- (4)アルキルチオ、
- (5)CN、
- (6)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (7)N₃、
- (8)-C(R¹²)(R¹³)-OD¹、
- (9)-C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキル、または
- (10)アルキルスルフィニルである)、

10

(n)スチリル、一または二置換スチリル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)アルコキシ、
- (3)アルキルチオ、
- (4)CN、
- (5)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (6)低級アルキル、
- (7)N₃、
- (8)-CO₂D¹、
- (9)-CO₂-低級アルキル、
- (10)-C(R¹²)(R¹³)-OD¹、
- (11)-C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキル、
- (12)低級アルキル-CO₂-R¹²、
- (13)ベンジルオキシ、
- (14)-O-(低級アルキル)-CO₂R¹²、または
- (15)-O-(低級アルキル)-NR¹²R¹³である)、

20

(o)フェニルアセチレン、一または二置換フェニルアセチレン(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)アルコキシ、
- (3)アルキルチオ、
- (4)CN、
- (5)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (6)低級アルキル、
- (7)N₃、
- (8)-CO₂D¹、
- (9)-CO₂-低級アルキル、
- (10)-C(R¹²)(R¹³)-OD¹、
- (11)-C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキル、
- (12)低級アルキル-CO₂-R¹²、
- (13)ベンジルオキシ、
- (14)-O-(低級アルキル)-CO₂R¹²、または

40

50

(15)-O-(低級アルキル)-NR¹²R¹³である)、

(p)フルオロアルケニル、

(q)2、3、4、または5つのヘテロ原子を含有する8、9、または10員環の一または二置換二環式ヘテロアリール(ここで、少なくとも1つのヘテロ原子は二環式ヘテロアリールの各環上に存在し、該ヘテロ原子は、各々独立に、O、S、およびNであり、該置換基は、各々独立に、

(1)水素、

(2)ハロ、

(3)低級アルキル、

(4)アルコキシ、

(5)アルキルチオ、

(6)CN、

(7)ハロアルキル、好ましくはCF₃、

(8)N₃、

(9)-C(R⁵)(R⁶)-OD¹、または

(10)-C(R⁵)(R⁶)-O-低級アルキルである)、

(r)K、

(s)アリール、

(t)アリールアルキル、

(u)シクロアルキルアルキル、

(v)-C(O)R¹¹、

(u)水素、

(v)アリールアルケニル、

(w)アリールアルコキシ、

(x)アルコキシ、

(y)アリールオキシ、

(z)シクロアルコキシ、

(aa)アリールチオ、

(bb)アルキルチオ、

(cc)アリールアルキルチオ、または

(dd)シクロアルキルチオであり、

R³は、

(a)水素、

(b)ハロアルキル、好ましくはCF₃、

(c)CN、

(d)低級アルキル、

(e)-(C(R_e)(R_f))p-U-V、

(f)K、

(g)未置換または置換

(1)低級アルキル-Q、

(2)低級アルキル-O-低級アルキル-Q、

(3)低級アルキル-S-低級アルキル-Q、

(4)低級アルキル-O-Q、

(5)低級アルキル-S-Q、

(6)低級アルキル-O-V、

(7)低級アルキル-S-V、

(8)低級アルキル-O-K、または

(9)低級アルキル-S-K

(ここで、置換基は低級アルキル基に存在する)、

(h)Q、

10

20

30

40

50

- (i) アルキルカルボニル、
(j) アリールカルボニル、
(k) アルキルアリールカルボニル、
(l) アリールアルキルカルボニル、
(m) カルボン酸エステル、
(n) カルボキサミド、
(o) シクロアルキル、
(p) 一、二、または三置換フェニルまたはナフチル(ここで、置換基は、各々独立に、
(1) 水素、
(2) ハロ、
(3) アルコキシ、
(4) アルキルチオ、
(5) CN、
(6) ハロアルキル、好ましくはCF₃、
(7) 低級アルキル、
(8) N₃、
(9) -CO₂D¹、
(10) -CO₂-低級アルキル、
(11) -(C(R⁵)(R⁶))-OD¹、
(12) -(C(R⁵)(R⁶))-O-低級アルキル、
(13) 低級アルキル-CO₂-R⁵、
(14) -OD¹、
(15) ハロアルコキシ、
(16) アミノ、
(17) ニトロ、または
(18) アルキルスルフィニルである)、
(q) アルケニル、
(r) アルキニル、
(s) アリールアルキル、
(t) 低級アルキル-OD¹、
(u) アルコキシアルキル、
(v) アミノアルキル、
(w) 低級アルキル-CO₂R¹⁰、
(x) 低級アルキル-C(O)NR¹⁰(R^{10'})、
(y) 複素環アルキル、または
(z) 複素環-C(O)-であり、
R⁴、R^{4'}、R⁵、およびR^{5'}は、各々独立に、
(a) 水素、
(b) アミノ、
(c) CN、
(d) 低級アルキル、
(e) ハロアルキル、
(f) アルコキシ、
(g) アルキルチオ、
(h) Q、
(i) -O-Q、
(j) -S-Q、
(k) K、
(l) シクロアルコキシ、
(m) シクロアルキルチオ、

10

20

30

40

50

(n)未置換、一もしくは二置換フェニル、または未置換、一もしくは二置換ベンジル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、
- (4)アルキルチオ、
- (5)CN、
- (6)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (7) N_3 、
- (8)Q、
- (9)ニトロ、または
- (10)アミノである)、

10

(o)未置換、一もしくは二置換ヘテロアリール、または未置換、一もしくは二置換ヘテロアリールメチル(ここで、ヘテロアリールは、S、O、もしくはNである1つのヘテロ原子および、選択的に、1、2、もしくは3つの追加のN原子を有する原子数5の単環式芳香環であるか、またはヘテロアリールは、Nである1つのヘテロ原子および選択的に、1、2、3、または4つの追加のN原子を有する原子数6の単環式環であり、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、
- (4)アルキルチオ、
- (5)CN、
- (6)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (7) N_3 、
- (8) $-C(R^6)(R^7)-OD^1$ 、
- (9) $-C(R^6)(R^7)-O$ -低級アルキル、または
- (10)アルキルスルフィニルである)、

20

(p) $-CON(R^8)(R^8)$ 、

(q) $-CH_2OR^8$ 、

(r) $-CH_2OCN$ 、

30

(s)未置換または置換

- (1)低級アルキル-Q、
- (2)-O-低級アルキル-Q、
- (3)-S-低級アルキル-Q、
- (4)低級アルキル-O-低級アルキル-Q、
- (5)低級アルキル-S-低級アルキル-Q、
- (6)低級アルキル-O-Q、
- (7)低級アルキル-S-Q、
- (8)低級アルキル-O-K、
- (9)低級アルキル-S-K、
- (10)低級アルキル-O-V、または
- (11)低級アルキル-S-V、

40

(ここで、置換基は低級アルキルに存在する)、

(t)シクロアルキル、

(u)アリール、

(v)アリールアルキル、

(w)シクロアルキルアルキル、

(x)アリールオキシ、

(y)アリールアルコキシ、

(z)アリールアルキルチオ、

50

- (aa)シクロアルキルアルコキシ、
 (bb)ヘテロシクロアルキル、
 (cc)アルキルスルホニルオキシ、
 (dd)アルキルスルホニル、
 (ee)アリールスルホニル、
 (ff)アリールスルホニルオキシ、
 (gg)-C(O)R¹⁰、
 (hh)ニトロ、
 (ii)アミノ、
 (jj)アミノアルキル、
 (kk)-C(O)-アルキル-複素環、
 (ll)ハロ、
 (mm)複素環、
 (nn)-CO₂D¹、
 (oo)カルボキシル、
 (pp)アミジル、または
 (qq)アルコキシアルキルであるか、
 あるいは、R⁴とR⁵は、それらが結合している炭素と一体として、
 (a)シクロアルキル、
 (b)アリール、または
 (c)複素環であるか、
 あるいは、R⁴とR^{4'}またはR⁵とR^{5'}は、それらが結合している炭素と一体として、
 (a)シクロアルキル、または
 (b)複素環であるか、
 あるいは、R⁴とR⁵、R^{4'}とR^{5'}、R⁴とR^{5'}、またはR^{4'}とR⁵は、それらが結合している炭素と隣接炭素原子の置換基とを一体として、
 (a)シクロアルキル、
 (b)複素環、または
 (c)アリールであり、
 R⁶およびR⁷は、各々独立に、
 (a)水素、
 (b)未置換、一または二置換フェニル；未置換、一または二置換ベンジル；未置換、一または二置換ヘテロアリール；一または二置換ヘテロアリールメチル(ここで、置換基は、各々独立に、
 (1)ハロ、
 (2)低級アルキル、
 (3)アルコキシ、
 (4)アルキルチオ、
 (5)CN、
 (6)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
 (7)N₃、
 (8)-C(R¹⁴)(R¹⁵)-OD¹、または
 (9)-C(R¹⁴)(R¹⁵)-O-低級アルキルである)、
 (c)低級アルキル、
 (d)-CH₂OR⁸、
 (e)CN、
 (f)-CH₂CN、
 (g)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
 (h)-CON(R⁸)(R⁸)、
 (i)ハロ、または

10

20

30

40

50

(j) $-OR^8$ であり、
 R^8 は、

- (a) 水素、
- (b) K、もしくは
- (c) R^9 であるか、

R^5 と $R^{5'}$ 、 R^6 と R^7 、または R^7 と R^8 は、それらが結合している炭素と一体として、原子数3、4、5、6、または7で、選択的に、酸素、S(0)。または NR_i から選択される最高2つのヘテロ原子を含有する飽和単環式環を形成し、

R^9 は、

- (a) 低級アルキル、
- (b) 低級アルキル- CO_2D^1 、
- (c) 低級アルキル-NHD¹、
- (d) フェニル、または一、二、もしくは三置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に

10

- (1) 八口、
- (2) 低級アルキル、
- (3) アルコキシ、
- (4) アルキルチオ、
- (5) 低級アルキル- CO_2D^1 、
- (6) 低級アルキル-NHD¹、
- (7) CN、
- (8) CO_2D^1 、または
- (9) 八口アルキル、好ましくはフルオロアルキルである)、

20

(e) ベンジル、一、二、または三置換ベンジル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) 八口、
- (2) 低級アルキル、
- (3) アルコキシ、
- (4) アルキルチオ、
- (5) 低級アルキル- CO_2D^1 、
- (6) 低級アルキル-NHD¹、
- (7) CN、
- (8) $-CO_2D^1$ 、または
- (9) 八口アルキル、好ましくは CF_3 である)、

30

(f) シクロアルキル、

(g) K、または

(h) ベンゾイル、一、二、または三置換ベンゾイル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) 八口、
- (2) 低級アルキル、
- (3) アルコキシ、
- (4) アルキルチオ、
- (5) 低級アルキル- CO_2D^1 、
- (6) 低級アルキル-NHD¹、
- (7) CN、
- (8) $-CO_2D^1$ 、または
- (9) 八口アルキル、好ましくは CF_3 である)であり、

40

R^{10} および $R^{10'}$ は、各々独立に、

- (a) 水素、または
- (b) R^{11} であり、

R^{11} は、

- (a) 低級アルキル、

50

(b)シクロアルキル、

(c)未置換、一、二、または三置換フェニルまたはナフチル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)アルコキシ、
- (3)アルキルチオ、
- (4)CN、
- (5)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (6)低級アルキル、
- (7)N₃、
- (8)-CO₂D¹、
- (9)-CO₂-低級アルキル、
- (10)-C(R¹²)(R¹³)-OD¹、
- (11)-C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキル、
- (12)低級アルキル-CO₂D¹、
- (13)低級アルキル-CO₂R¹²、
- (14)ベンジルオキシ、
- (15)-O-(低級アルキル)-CO₂D¹、
- (16)-O-(低級アルキル)-CO₂R¹²、または
- (17)-O-(低級アルキル)-NR¹²R¹³である)、

10

20

(d)未置換、一、二、または三置換ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは、S、O、もしくはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の単環式芳香環、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数6の単環であり、該置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、
- (4)アルキルチオ、
- (5)CN、
- (6)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (7)N₃、
- (8)-C(R¹²)(R¹³)-OD¹、または
- (9)-C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキルである)、

30

(e)O、S、またはNから独立に選択される1または2つのヘテロ原子および選択的に、カルボニル基またはスルホニル基を有する5、6、または7員環である未置換、一または二置換ベンゾ複素環(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、
- (4)アルキルチオ、
- (5)CN、
- (6)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (7)N₃、
- (8)-C(R¹²)(R¹³)-OD¹、または
- (9)-C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキルである)、

40

(f)未置換、一または二置換ベンゾ炭素環(ここで、炭素環は、選択的に、カルボニル基を有する5、6、または7員環であり、該置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、

50

- (4)アルキルチオ、
 (5)CN、
 (6)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
 (7)N₃、
 (8)-C(R¹²)(R¹³)-OD¹、または
 (9)-C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキルである)、

(g)水素、または

(h)Kであり、

R¹²およびR¹³は、各々独立に、

(a)水素、

(b)低級アルキル、もしくは

(c)アリーールであるか、または

R¹²およびR¹³は、それらが結合している原子と一体として、原子数3、4、5、6、もしくは7の飽和単環を形成し、

R¹⁴およびR¹⁵は、各々独立に、水素もしくは低級アルキル基であるか、または

R¹⁴およびR¹⁵は、それらが結合している原子と一体として、カルボニル、チアール、もしくは原子数3、4、5、6、もしくは7の飽和単環を形成する)であり、

Qは、

(a)-C(O)-U-D¹、

(b)-CO₂-低級アルキル、

(c)テトラゾリル-5-イル、

(d)-C(R⁷)(R⁸)(S-D¹)、

(e)-C(R⁷)(R⁸)(O-D¹)、または

(f)-C(R⁷)(R⁸)(O-低級アルキル)であり、

D¹は、水素またはDであり、

Dは、VまたはKであり、

Uは、酸素、硫黄、または-N(R_a)(R_i)-であり、

Vは、-NO、-NO₂、または水素であり、

Kは、-W_{aa}-E_b-(C(R_e)(R_f))_p-E_c-(C(R_e)(R_f))_x-W_d-(C(R_e)(R_f))_y-W_i-E_j-W_g-(C(R_e)(R_f))_z-U
 -Vであり、

式中、aa、b、c、d、g、i、およびjは、各々独立に、0~3の整数であり、

p、x、y、およびzは、各々独立に、0~10の整数であり、

Wは、各々独立に、

(a)-C(O)-、

(b)-C(S)-、

(c)-T-、

(d)-(C(R_e)(R_f))_h-、

(e)アルキル、

(f)アリーール、

(g)複素環、

(h)アリーール複素環、または

(i)-(CH₂CH₂O)_q-であり、

Eは、各々独立に、-T-、アルキル基、アリーール基、複素環、-(C(R_e)(R_f))_h-、アリーール複素環、または-(CH₂CH₂O)_q-であり、

hは、1~10の整数であり、

qは、1~5の整数であり、

R_eおよびR_fは、各々独立に、水素、アルキル、シクロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリーール複素環、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリーールアミノ、ジアアリーールアミノ、アルキルアリーールアミノ、アルコキシハ

10

20

30

40

50

ロアルキル、ハロアルコキシ、スルホン酸、スルホン酸エステル、アルキルスルホン酸、アリアルスルホン酸、アリアルアルコキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、シアノ、アミノアルキル、アミノアリアル、アリアル、アリアルアルキル、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、アリアルカルボキサミド、アミジル、カルボキシル、カルバモイル、アルキルカルボン酸、アリアルカルボン酸、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、エステル、カルボン酸エステル、アルキルカルボン酸エステル、アリアルカルボン酸エステル、ハロアルコキシ、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アリアルスルホンアミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アリアルスルホニル、アリアルスルホニルオキシ、尿素、ニトロ、 $-T-Q'$ 、もしくは $-(C(R_g)(R_h))_k-T-Q'$ であるか、または R_g および R_h は、一体として、オキソ、チアール、複素環、シクロアルキル基、オキシム、ヒドラゾン、もしくは架橋シクロアルキル基であり、

Q' は、 $-NO$ または $-NO_2$ であり、

k は、1~3の整数であり、

T は、各々独立に、共有結合、カルボニル、酸素、 $-S(O)_o-$ 、または $-N(R_a)R_i-$ であり、

o は、0~2の整数であり、

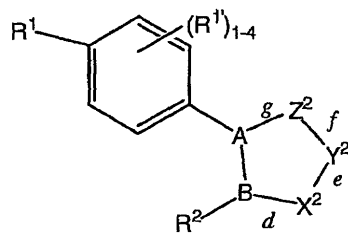
R_a は、孤立電子対、水素、またはアルキル基であり、

R_i は、水素、アルキル、アリアル、アルキルカルボン酸、アリアルカルボン酸、アルキルカルボン酸エステル、アリアルカルボン酸エステル、アルキルカルボキサミド、アリアルカルボキサミド、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アリアルスルフィニル、アリアルスルホニルオキシ、アリアルスルホニル、スルホンアミド、カルボキサミド、カルボン酸エステル、アミノアルキル、アミノアリアル、 $-CH_2-C(T-Q')(R_g)(R_h)$ 、または $-(N_2O_2)^- \cdot M^+$ (式中、 M^+ は有機または無機陽イオンである) であるが、ただし、 R_i が $-CH_2-C(T-Q')(R_g)(R_h)$ または $-(N_2O_2)^- \cdot M^+$ である場合、「 $-T-Q'$ 」は水素、アルキル基、アルコキシアルキル基、アミノアルキル基、ヒドロキシ基、またはアリアル基であってもよく、

R_g および R_h は、各々独立に、 R_g であるが、

ただし、式(1)の化合物は、オキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ含有する必要がある)、

下記式(II)の化合物は、



II

であり

(式中、

A-Bは、

(a) N-C、

(b) C-N、または

(c) N-Nであり、

辺dおよびfが二重結合であり、辺eおよびgが単結合である場合には、

$-X^2-Y^2-Z^2-$ は、

10

20

30

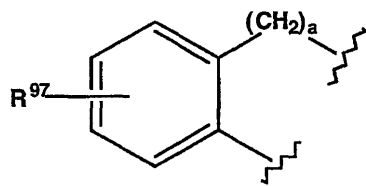
40

- (a) $=\text{CR}^4-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$;
 (b) $=\text{N}-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$;
 (c) $=\text{N}-\text{CR}^4=\text{N}-$;
 (d) $=\text{CR}^4-\text{N}=\text{CR}^4-$;
 (e) $=\text{CR}^4-\text{N}=\text{N}-$;
 (f) $=\text{N}-\text{N}=\text{CR}^4-$;
 (g) $=\text{N}-\text{N}=\text{N}-$;
 (h) $=\text{CR}^4-\text{CR}^5=\text{N}-$; または
 (i) $=\text{CR}^2-\text{CR}^5=\text{N}-$;

10

であり、
 R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、本明細書において規定するように一体として、

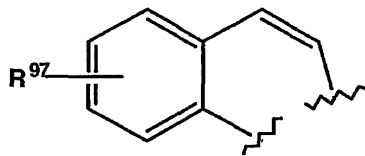
(a)



20

もしくは

(b)



であるか、

または、 $\text{R}^{2'}$ および R^5 は、本明細書において規定するように、それらが結合している炭素原子と一体として、シクロアルコキシ基もしくは複素環であり、
 R^{97} は、

30

- (a) 水素、
 (b) アルキルチオ、
 (c) アルキルスルフィニル、
 (d) アルキルスルホニル、
 (e) シアノ、
 (f) カルボキシル、
 (g) アミノ、
 (h) 低級アルキル、
 (i) ハロアルキル、
 (j) ヒドロキシ、
 (k) アルコキシ、
 (l) ハロアルコキシ、
 (m) アルキルアリアルアルキルアミノ、
 (n) アミノアルキル、
 (o) アミノアリアル、
 (p) スルホンアミド、
 (q) アルキルスルホンアミド、
 (r) アリアルスルホンアミド、

40

50

(s)複素環、

(t)ヒドロキシアルキル、または

(u)ニトロであり、

aは、1~3の整数であり、

辺eおよびgが二重結合で、辺dおよびfが単結合である場合には、

$-X^2 - Y^2 - Z^2$ - は、

(a) $-CR^4 = N - N =$ 、

(b) $-N = N - CR^4 =$ 、

(c) $-CR^4 = N - CR^{4'}$ =、

(d) $-N = CR^4 - N =$ 、

(e) $-CR^4 = CR^{4'} - N =$ 、

(f) $-N = CR^4 - CR^5 =$ 、

(g) $-CR^4 = CR^5 - CR^{5'}$ =、または

(h) $-N = N - N =$ であり、

辺gが二重結合で、辺d、e、およびfが単結合である場合には、

$-X^2 - Y^2 - Z^2$ - は、

(a) $-C(O) - O - CR^4 =$ 、

(b) $-C(O) - NR^3 - CR^4 =$ 、

(c) $-C(O) - S - CR^4 =$ 、または

(d) $-C(H)R^4 - C(OH)R^5 - N =$ であり、

辺dが二重結合で、辺e、f、およびgが単結合である場合には、

$-X^2 - Y^2 - Z^2$ - は、

(a) $= CR^4 - O - C(O) -$ 、

(b) $= CR^4 - NR^3 - C(O) -$ 、

(c) $= CR^4 - S - C(O) -$ 、または

(d) $= N - C(OH)R^4 - C(H)R^5 -$ であり、

辺fが二重結合で、辺d、e、およびgが単結合である場合には、

$-X^2 - Y^2 - Z^2$ - は、

(a) $-CH(R^4) - CR^5 = N -$ 、または、

(b) $-C(O) - CR^4 = CR^5 -$ であり、

辺eが二重結合で、辺d、f、およびgが単結合である場合には、

$-X^2 - Y^2 - Z^2$ - は、

(a) $-N = CR^4 - CH(R^5) -$ 、または

(b) $-CR^4 = CR^5 - C(O) -$ であり、

辺d、e、f、およびgが単結合である場合には、

$-X^2 - Y^2 - Z^2$ - は、

(a) $-C(O) - CR^4 (R^{4'}) - C(O) -$ であり、

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および $R^{5'}$ は本明細書において規定するとおりであるが、

、

ただし、式(II)の化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

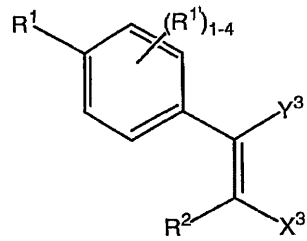
下記式(III)の化合物は、

10

20

30

40



III

であり

(式中、

X^3 は、

- (a) $-C(O)-U-D^1$ 、
- (b) $-CH_2-U-D^1$ 、
- (c) $-CH_2-C(O)-CH_3$ 、
- (d) $-CH_2-CH_2-C(O)-U-D^1$ 、
- (e) $-CH_2-O-D^1$ 、または
- (f) $-C(O)H$ であり、

Y^3 は、

- (a) $-(CR^5(R^{5'}))_k-U-D^1$ 、
- (b) $-CH_3$ 、
- (c) $-CH_2OC(O)R^6$ 、または
- (d) $-C(O)H$ であるか、

または、 X^3 および Y^3 は、一体として、 $CR^{82}(R^{83})-CR^{82'}(R^{83'})$ -であり、
 R^{82} 、 $R^{82'}$ 、 R^{83} 、および $R^{83'}$ は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) アルキル、
- (d) アルコキシ、
- (e) 低級アルキル- OD^1 、
- (f) アルキルチオ、
- (g) CN、
- (h) $-C(O)R^{84}$ 、または
- (i) $-OC(O)R^{85}$ であり、

R^{84} は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、または
- (c) アルコキシであり、

R^{85} は、

- (a) 低級アルキル、
- (b) アルコキシ、
- (c) 未置換、一、二、または三置換フェニルまたはピリジル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) ハロ、
- (2) アルコキシ、
- (3) ハロアルキル、
- (4) CN、
- (5) $-C(O)R^{84}$ 、
- (6) 低級アルキル、

10

20

30

40

50

(7)-S(O)₀-低級アルキル、または
 (8)-OD¹である)であるか、
 または、R⁸²とR⁸³またはR^{82'}とR^{83'}は、一体として、

- (a)オキソ、
- (b)チアール、
- (c)=CR⁸⁶R⁸⁷、または
- (d)=NR⁸⁸であり、

R⁸⁶およびR⁸⁷は、各々独立に、

- (a)水素、
- (b)低級アルキル、
- (c)低級アルキル-OD¹、
- (d)CN、または
- (e)-C(O)R⁸⁴であり、

R⁸⁸は、

- (a)OD¹、
- (b)アルコキシ、
- (c)低級アルキル、または
- (d)未置換、一、二、または三置換フェニルまたはピリジル(ここで、置換基は、各々独立に、

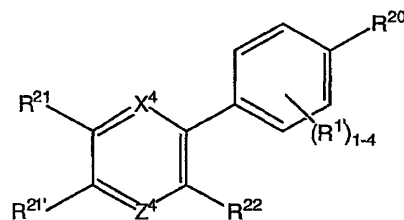
立に、

- (1)ハロ、
- (2)アルコキシ、
- (3)ハロアルキル、
- (4)CN、
- (5)-C(O)R⁸⁴、
- (6)低級アルキル、
- (7)-S(O)₀-低級アルキル、または
- (8)-OD¹である)であり、

R¹、R^{1'}、R²、R⁵、R^{5'}、R⁶、U、D¹、o、およびkは本明細書において規定するとおりであるが、

ただし、式(III)の化合物は、オキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

下記式(IV)の化合物は、



IV

であり

(式中、

X⁴およびZ⁴は、各々独立に、

- (a)N、または
- (b)CR²¹であり、

R²⁰は、

- (a)-S(O)₂-CH₃、
- (b)-S(O)₂-NR⁸(D¹)、または

(c) $-S(O)_2-N(D^1)-C(O)-CF_3$ であり、
 R^{21} および $R^{21'}$ は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、
- (c) アルコキシ、
- (d) アルキルチオ、
- (e) ハロアルキル、好ましくはフルオロアルキル、
- (f) ハロアルキル、好ましくはフルオロアルコキシ、
- (g) CN、
- (h) $-CO_2D^1$ 、
- (i) $-CO_2R^{14}$ 、
- (j) 低級アルキル- $O-D^1$ 、
- (k) 低級アルキル- CO_2D^1 、
- (l) 低級アルキル- CO_2R^{14} 、
- (m) ハロ、
- (n) $-O-D^1$ 、
- (o) $-N_3$ 、
- (p) $-NO_2$ 、
- (q) $-NR^{14}D^1$ 、
- (r) $-N(D^1)C(O)R^{14}$ 、
- (s) $-NHK$ 、
- (t) アリール、
- (u) アリールアルキルチオ、
- (v) アリールアルコキシ、
- (w) アルキルアミノ、
- (x) アリールオキシ、
- (y) アルキルアリールアルキルアミノ、
- (z) シクロアルキルアルキルアミノ、または
- (aa) シクロアルキルアルコキシであり、

R^{22} は、

(a) 一、二、または三置換フェニルまたはピリジニル(またはそのN-オキサイド)(ここで、置換基は、各々独立に、

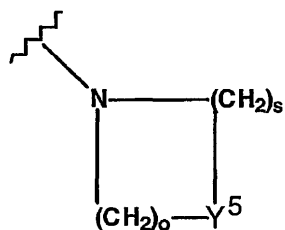
- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) アルコキシ、
- (4) アルキルチオ、
- (5) CN、
- (6) 低級アルキル、
- (7) ハロアルキル、好ましくはフルオロアルキル、
- (8) N_3 、
- (9) $-CO_2D^1$ 、
- (10) $-CO_2$ -低級アルキル、
- (11) $-(R^{14})(R^{15})-OD^1$ 、
- (12) $-OD^1$ 、
- (13) 低級アルキル- CO_2-R^{14} 、または
- (14) 低級アルキル- CO_2-D^1 である)、
- (b) $-T-C(R^{23})(R^{24})-(C(R^{25})(R^{26}))_o-C(R^{27})(R^{28})-U-D^1$ 、
- (c)

10

20

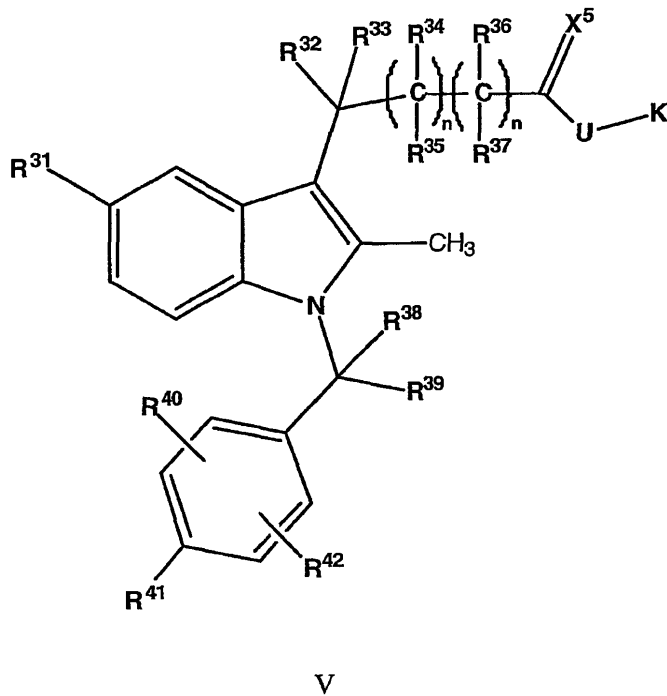
30

40



- (d)アリアルキル、または
 (e)シクロアルキルアルキルであり、
 R^{14} および R^{15} は、各々独立に、
- (a)水素、または
 (b)低級アルキルであり、
 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} は、各々独立に、
 (a)水素、または
 (b)低級アルキルであるか、または
 R^{23} および R^{27} または R^{27} および R^{28} は、それらが結合している原子と一体として、原子数3、4、5、6、または7の炭素環を形成するか、または R^{23} および R^{25} は、結合して、共有結合を形成し、
 Y^5 は、
- (a) $CR^{29}R^{30}$ 、
 (b)酸素、または
 (c)硫黄であり、
 R^{29} および R^{30} は、各々独立に、
 (a)水素、
 (b)低級アルキル、
 (c) $(CH_2)_o-OD^1$ 、
 (d)八口であるか、または
 R^{29} および R^{30} は、一体として、オキシ基であり、
 s は2~4の整数であり、
 R^{11} 、 R^8 、 D^1 、 T 、 U 、 K 、および o は本明細書において規定するとおりであるが、ただし、
 式(IV)の化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

下記式(V)の化合物は、



10

であり

(式中、

X^5 は、

- (a)酸素、または
- (b)硫黄であり、

R^{31} は、

- (a)アルコキシ、
- (b)ハロアルコキシ、好ましくは $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ または $-OCHF_2$ 、
- (c)アルキルチオ、
- (d)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (e)ハロ、または
- (f)低級アルキルであり、

R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、および R^{37} は、各々独立に、

- (a)水素、
- (b)ハロ、好ましくは F または Cl、
- (c)低級アルキル、
- (d)シクロアルキル、
- (e)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、 CF_2H または CFH_2 、
- (f) $-OD^1$ 、
- (g) $-OR^{43}$ 、
- (h) $-SD^1$ 、
- (i) $-SR^{43}$ 、
- (j) $-S(O)R^{43}$ 、
- (k) $-S(O)_2R^{43}$ 、

(l)未置換、一または二置換ベンジル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (2)CN、
- (3)ハロ、
- (4)低級アルキル、
- (5) $-OR^{43}$ 、
- (6) $-SR^{43}$ 、

20

30

40

50

(7) $-S(O)R^{43}$ 、または

(8) $-S(O)_2R^{41}$ である)、

(m) フェニル、または一もしくは二置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に、

(1) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、

(2) CN、

(3) ハロ、

(4) 低級アルキル、

(5) $-OR^{43}$ 、

(6) $-SR^{43}$ 、

(7) $-S(O)R^{43}$ 、または

(8) $-S(O)_2R^{41}$ である)であるか、または

10

R^{32} は R^{33} と一体して、オキシ基を形成するか、または

R^{34} は R^{35} と一体として、オキシ基を形成するか、または

R^{36} は R^{37} と一体として、オキシ基を形成するか、または

R^{32} および R^{33} は、それらが結合する炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和単環を形成し、選択的に、好ましくは酸素である1つのヘテロ原子を含有するように結合するか、または

R^{33} および R^{34} は、それらが結合する炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和単環を形成するように結合するか、または

R^{33} および R^{36} は、それらが結合する炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和または芳香族単環を形成するように結合するか、または

20

R^{34} および R^{35} は、それらが結合する炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和単環を形成し、選択的に、好ましくは酸素である1つのヘテロ原子を含有するように結合するか、または

R^{34} および R^{36} は、それらが結合する炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和または芳香族単環を形成するように結合するか、または

R^{36} および R^{37} は、それらが結合する炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和単環を形成し、選択的に、好ましくは酸素である1つのヘテロ原子を含有するように結合するか、または

R^{38} および R^{39} は水素であるか、または R^{38} および R^{39} は、一体として、オキシであり、

30

R^{40} 、 R^{41} および R^{42} は、各々独立に、

(c) 水素、

(d) ハロ、

(c) 低級アルキル、

(d) アルコキシ、

(e) アルキルチオ、

(f) $-S(O)$ -低級アルキル、

(g) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、

(h) CN、

(i) $-N_3$ 、

(j) $-NO_2$ 、

(k) $-SCF_3$ 、または

(l) $-OCF_3$ であり、

R^{43} は、

(a) 低級アルキル、または

(b) 選択的に一もしくは二置換ベンジル(ここで、置換基は、各々独立に、

(1) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、

(2) CN、

(3) ハロ、または

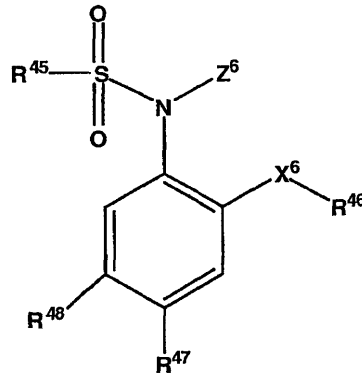
(4) 低級アルキルである)であるか、

40

50

または、 X^5 およびUは、それらが結合している炭素原子と一体として、5、6、もしくは7員環の複素環を形成し、
 n は、各々、0~1の整数であり、
 D^1 、U、およびKは、本明細書において規定するとおりであるが、
 ただし、式Vの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

下記式(VI)の化合物は、



VI

であり

(式中、

X^6 は、

- (a) 酸素、
- (b) 硫黄、
- (c) CH_2 、
- (d) $-S(O)_0$ 、
- (e) $-NH$ 、または
- (f) $-C(O)$ であり、

Z^6 は、

- (a) K、
- (b) $-C(O)CH_3$ 、または
- (c) 水素であり、

R^{45} は、

- (a) 低級アルキル、または
- (b) 一、二、三、四、または過置換低級アルキル(ここで、置換基は、ハロ、好ましくはフルオロである)であり、

R^{46} は、

- (a) 1つのO、S、またはN原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の一または二置換芳香環(ここで、置換基は、各々独立に、
 - (1) 水素、
 - (2) 低級アルキル、
 - (3) ハロ、
 - (4) $-O$ -低級アルキル、
 - (5) $-S$ -低級アルキル、
 - (6) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
 - (7) $-COCH_3$ 、または
 - (8) $-S(O)_2$ -低級アルキルである)、
- (b) 0、1、2、3、または4つの窒素原子を含有する原子数6の一または二置換芳香環(こ

10

20

30

40

50

で、置換基は、各々独立に、

- (1)水素、
- (2)低級アルキル、
- (3)ハロ、
- (4)-O-低級アルキル、
- (5)-S-低級アルキル、
- (4)-O-ハロアルキル、
- (5)-S-ハロアルキル、
- (6)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (7)CN、
- (8)- N_3 、
- (9)- $COCH_3$ 、
- (10)- $S(O)_2$ -低級アルキル、
- (11)アルケニル、または
- (12)アルキニルである)、

10

(c)シクロアルキルアルキル、

(d)未置換、一、二、三、または四置換フェニルまたはナフチル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)CN、
- (3)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (4)- N_3 、
- (5)ビニル、
- (6)アセチレニル、
- (7)低級アルキル、
- (8)アルコキシ、
- (9)ハロアルコキシ、
- (10)アルキルチオ、または
- (11)ハロアルキルチオである)、

20

(e)未置換、一、二、三、または四置換ベンゾヘテロアリアル(ここで、置換基は、各々独立に、

30

- (1)ハロ、
- (2)CN、または
- (3)ハロアルキル、好ましくは CF_3 である)、

(f)置換低級アルキル、

(g)置換アルケニル、

(h)シクロアルキル、または

(i)低級アルキル-O-低級アルキルであり、

$R^{4,7}$ は、

- (a)- $C(O)$ -低級アルキル、
- (b)-CN、
- (c)- CO_2D^1 、
- (d)- CO_2 -低級アルキルエステル、
- (e)- $C(O)$ - NHD^1 、
- (f)- $S(O)$ -低級アルキル、
- (g)- $S(O)_2$ -低級アルキル、
- (h)- NO_2 、
- (i)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (j)ハロ、
- (k)K、

40

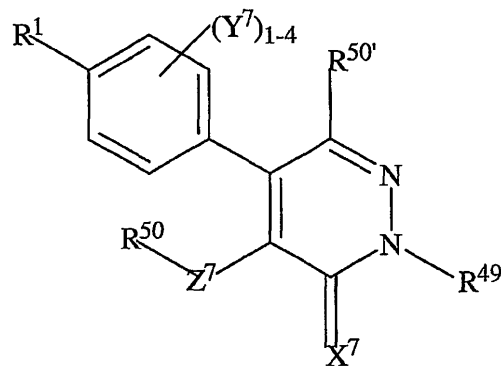
50

(l) $-S(O)_oNR^{10}R^{11}$ 、または
 (m) $-S(O)_oNR^{12}R^{13}$ であり、
 R^{48} は、

(a)水素、もしくは
 (b)低級アルキルであるか、または
 R^{47} および R^{48} は、それらが結合している原子と一体として、 $-S(O)_2$ -基を含有する5、6、
 または7員環の未置換、一、二、または三置換の飽和または不飽和環(ここで、置換基は、
 各々独立に、
 (a)オキソ、
 (b)低級アルキル、
 (c) OD^1 、または
 (d) $=N-OD^1$ である)を形成し、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 K 、 D^1 、および o は本明細書において規定するとおりであるが、
 ただし、式VIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

下記式(VII)の化合物は、



VII

であり

(式中、

X^7 は、

(a)酸素、
 (b)硫黄、
 (c) $-NR^{51}$ 、
 (d) $-N-O-R^{52}$ 、または
 (e) $-N-NR^{52}R^{53}$ であり、

Y^7 は、各々独立に、

(a)水素、
 (b)ハロ、
 (c)低級アルキル、
 (d)アルケニル、または
 (e)アルキニルであり、

Z^7 は、

(a) $-C(O)-$ 、
 (b)酸素、
 (c) $-S(O)_o-$ 、
 (d) $-NR^{93}-$ 、または
 (e)共有結合であり、

R^{49} は、

10

20

30

40

50

(a) R^3 、または
 (b) R^4 であり、
 R^{50} および $R^{50'}$ は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) ハロ、
- (c) 低級アルキル、
- (d) アリール、
- (e) アリールアルキル、
- (f) シクロアルキル、
- (g) シクロアルキルアルキル、
- (h) $-OD^1$ 、
- (i) 低級アルキル $-OD^1$ 、
- (j) カルボキサミド、
- (k) アミジル、または
- (l) K であり、

10

R^{51} は、

- (a) 低級アルキル、
- (b) アルケニル、
- (c) シクロアルキル、
- (d) シクロアルキルアルキル、
- (e) アリール、
- (f) アリールアルキル、
- (g) 複素環、または
- (h) 低級アルキル-複素環であり、

20

R^{52} および R^{53} は、各々独立に、

- (a) 低級アルキル、
- (b) シクロアルキル、
- (c) シクロアルキルアルキル、
- (d) アリール、
- (e) アリールアルキル、
- (f) 複素環、または
- (g) 複素環アルキルであり、

30

R^{93} は、

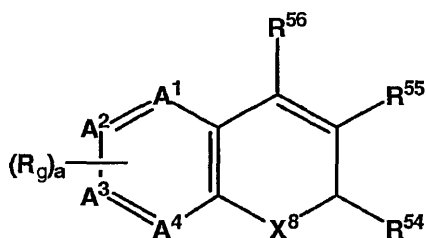
- (a) 水素、または
- (b) 低級アルキルであり、

R^1 、 R^3 、 R^4 、K、 D^1 、および o は本明細書において規定するとおりであるが、

ただし、式 VIII の化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

下記式 (VIII) の化合物は、

40



VIII

10

であり

(式中、

X^8 は、

- (a) 酸素、
- (b) 硫黄、
- (c) NR_i 、または
- (d) $-CR^{58}R^{59}$ であり、

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、各々独立に、炭素または窒素であるが、ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 の少なくとも2つは炭素原子であり、

20

R^{54} は、

- (a) ハロアルキルアルキル、好ましくはフルオロアルキルアルキル、
- (b) ハロ、
- (c) アルキルチオ、
- (d) アルコキシ、
- (e) $-NO_2$ 、
- (f) CN、
- (g) 低級アルキル-CN、
- (h) 複素環、
- (i) 低級アルキル、
- (j) アリールアルキル、
- (k) シクロアルキル、または
- (l) フェニル、または一もしくは二置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に、
 - (1) アルキルチオ、
 - (2) ニトロ、または
 - (3) アルキルスルホニルである) であり、

30

R^{55} は、

- (a) $-CO_2D^1$ 、
- (b) $-C(O)-N(R^8)(R^8)$ 、
- (c) $-CO_2$ -低級アルキル、
- (d) $-C(O)-N(D^1)-S(O)_2-(C(R_e)(R_f))_p-U-V$ 、または
- (e) $-CO_2$ -低級アルキル-U-V であり、

40

R^{56} は、

- (a) 水素、
- (b) フェニル、
- (c) チエニル、
- (d) アルキニル、
- (e) アルケニル、または
- (f) アルキルであり、

R_g は、

50

- (a)水素、
- (b)低級アルキル、
- (c)アリアルアルキル、
- (d)アルコキシ、
- (e)アリアルオキシ、
- (f)アリアルアルコキシ、
- (g)ハロアルキル、
- (h)ハロアルコキシ、
- (i)アルキルアミノ、
- (j)アリアルアミノ、
- (k)アリアルアルキルアミノ、
- (l)ニトロ、
- (m)スルホンアミド、
- (n)カルボキサミド、
- (o)アリアル、
- (p)-C(0)-アリアル、もしくは
- (q)-C(0)-アルキルであるか、

10

または、 R_9 および単環基(単環基の A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 が6つの原子の4つを含む)が、

- (a)ナフチル、
- (b)キノリル、
- (c)イソキノリル、
- (d)キノリジニル、
- (e)キノキサリニル、または
- (f)ジベンゾフリルであり、

20

R^{58} および R^{59} は、各々独立に、

- (a)水素、
- (b)低級アルキル、
- (c)低級アルキル-フェニル、
- (d)ハロアルキル、好ましくはフルオロアルキル、
- (e)ハロ、
- (f)- NO_2 、
- (g)CN、
- (h)低級アルキル-CN、
- (i)アルコキシ、
- (j)アルキルチオ、もしくは
- (k)アルケニルであるか、

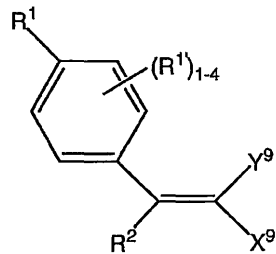
30

または、 R^{58} および R^{59} は、それらが結合している原子と一体として、シクロアルキルであり、

R^8 、 R_i 、 R_e 、 R_f 、 D^1 、U、V、a、およびpは本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式VIIIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

40

下記式(IX)の化合物は、



IX

10

であり

(式中、

X^9 は $-C(O)-U-D^1$ であり、 Y^9 は $-CH_2-CR^5(R^{5'})-U-D^1$ であるか、または
 X^9 は $-CH_2-CR^5(R^{5'})-U-D^1$ であり、 Y^9 は $-C(O)-U-D^1$ であるか、または
 X^9 および Y^9 は一体として、

- (a) $-C(O)-O-CR^4(R^{4'})-CR^5(R^{5'})-$ 、
- (b) $-(CR^4(R^{4'}))_k-CR^5(R^{5'})-CR^5(R^{5'})-$ 、
- (c) $-C(O)-(CR^4(R^{4'}))_k-CR^5(R^{5'})-$ 、
- (d) $-(CR^4(R^{4'}))_k-CR^5(R^{5'})-C(O)-$ 、または
- (e) $-C(O)-(CR^4(R^{4'}))_k-CR^5(R^{5'})-$ であり、

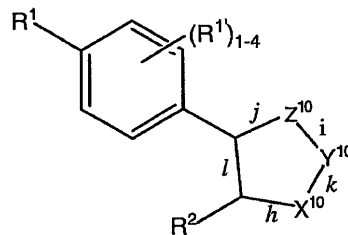
20

式中、 X^9 は、a、b、c、d、およびeの第一炭素原子であり、

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 U 、 D^1 、およびkは本明細書において規定するとおりであるが、

ただし、式IXの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

下記式(X)の化合物は、



X

30

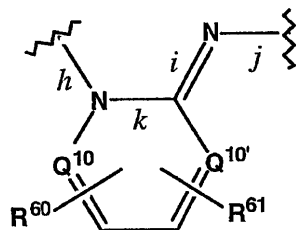
であり

(式中、

辺h、k、およびjが単結合であり、辺iおよびlが二重結合である場合には、 $-X^{10}-Y^{10}-Z^{10}$ は、

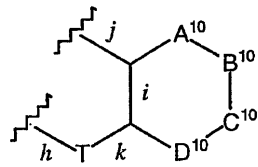
- (a)

40



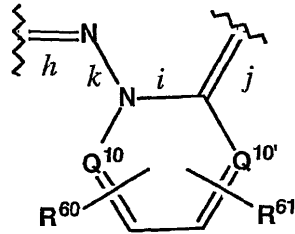
または

- (b)



であり、

辺 i 、 k 、および l が単結合であり、辺 h および j が二重結合である場合には、 $-X^{10}-Y^{10}-Z^{10}$ は、



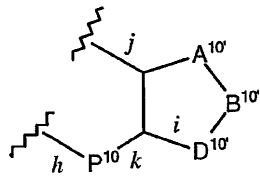
10

であり、

辺 h および j が単結合であり、辺 k および i が単結合または二重結合である場合には、 $-X^{10}-Y^{10}-Z^{10}$ は、

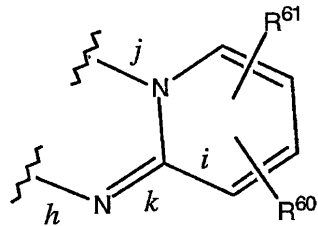
(a)

20



または

(b)



30

であり、

P^{10} は、

(a) $-N=$ 、

(b) $-NR^3-$ 、

(c) $-O-$ 、または

(d) $-S-$ であり、

Q^{10} および $Q^{10'}$ は、各々独立に、

(a) CR^{60} 、または

(b) 窒素であり、

$A^{10}-B^{10}-C^{10}-D^{10}$ は、

40

- (a) $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-\text{CR}^5=\text{CR}^5-$;
 (b) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-$;
 (c) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-$;
 (d) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (e) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{CR}^4(\text{R}^4)-$;
 (f) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-$;
 (g) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (h) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (i) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;
 (j) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (k) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (l) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$;
 (m) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (n) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (o) $-\text{CR}^{12}(\text{R}^{13})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;
 (p) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^{12}(\text{R}^{13})-$;
 (q) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^{12}(\text{R}^{13})-$;
 (r) $-\text{CR}^{12}(\text{R}^{13})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$;
 (s) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$;
 (t) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$;
 (u) $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-\text{N}=\text{CR}^5-$;
 (v) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{CR}^5=\text{N}-$;
 (w) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{CR}^4=\text{N}-$;
 (x) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{N}=\text{CR}^4-$;
 (y) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{CR}^4=\text{N}-$;
 (z) $-\text{S}-\text{CR}^4=\text{N}-$;
 (aa) $-\text{S}-\text{N}=\text{CR}^4-$;
 (bb) $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-$;
 (cc) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{S}-$;
 (dd) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{S}-$;
 (ee) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{N}-$;
 (ff) $-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^4-$; または
 (gg) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{O}-$;

であり、
 $A^{10'}$ - $B^{10'}$ - $D^{10'}$ は、

10

20

30

40

- (a) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{CR}^5=$
 (b) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{CR}^4(\text{R}^4)-;$;
 (c) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-;$
 (d) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-;$
 (e) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{CR}^5=;$
 (g) $-\text{N}=\text{N}-\text{CR}^4=;$
 (h) $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-;$
 (i) $-\text{N}=\text{N}-\text{N}=;$ 10
 (j) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{NR}^3-;$
 (k) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{N}=;$
 (l) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{NR}^3-;$
 (m) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{N}=;$
 (n) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{CR}^5=;$
 (o) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{NR}^3-;$
 (p) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{N}=;$
 (q) $-\text{S}-\text{CR}^4=\text{CR}^5-;$ 20
 (r) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{CR}^5-;$
 (s) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{O}-;$
 (t) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{S}-;$
 (u) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{S}-;$
 (v) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{O}-;$
 (w) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{S}-;$
 (x) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{O}-;$
 (y) $-\text{S}-\text{CR}^4=\text{N}-;$ 30
 (z) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{N}-;$
 (aa) $-\text{N}=\text{N}-\text{S}-;$
 (bb) $-\text{N}=\text{N}-\text{O}-;$
 (cc) $-\text{S}-\text{N}=\text{N}-;$
 (dd) $-\text{O}-\text{N}=\text{N}-;$
 (ee) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{S}-;$
 (ff) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{S}-;$
 (gg) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{O}-;$ 40
 (hh) $-\text{S}-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-;$ または
 (ii) $-\text{O}-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-;$

であり、

R^{60} および R^{61} は、各々独立に、

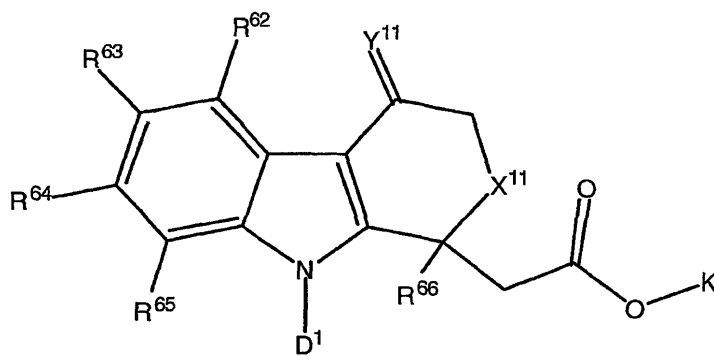
- (a) 低級アルキル、
 (b) ハロアルキル、好ましくはフルオロアルキル、
 (c) アルコキシ、
 (d) アルキルチオ、
 (e) 低級アルキル- OD^1 、

- (f) -C(O)H、
 (h) -(CH₂)_q-CO₂-低級アルキル、
 (i) -(CH₂)_q-CO₂D¹、
 (j) -O-(CH₂)_q-S-低級アルキル、
 (k) -(CH₂)_q-S-低級アルキル、
 (l) -S(O)₂-低級アルキル、
 (m) -(CH₂)_q-NR¹²R¹³、または
 (n) -C(O)N(R⁸)(R⁸)であり、

R¹、R^{1'}、R²、R³、R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}、R⁸、R¹²、R¹³、T、D¹、およびqは本明細書において規定するとおりであるが、
 ただし、式Xの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

10

下記式(XI)の化合物は、



20

XI

であり

(式中、

X¹¹は、

(a)酸素、または

(b)CH₂であり、

Y¹¹は、

(a)酸素、

(b)-H₂、

(c)-N-OD¹、

(d)-N-O-低級アルキル、

(e)-N-O-アリアル、

(f)-N-C(O)-O-低級アルキル、

(g)-N-N(R⁸)(R⁸)、または

(h)-N-N(R⁸)-S(O)₂-低級アルキルであり、

R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、およびR⁶⁵は、各々独立に、

(m)水素、

(n)低級アルキル、

(o)アルコキシ、

(p)ハロ、

(q)CN、

(r)OD¹、

(s)アリアルオキシ、

(t)-NR¹²R¹³、

(u)-CF₃、

30

40

50

- (v) -NO₂、
 (w) アルキルチオ、
 (x) -S(O)₀-低級アルキル、
 (m) -C(O)N(R⁸)(R⁸)、
 (n) -CO₂D¹、
 (o) -CO₂-低級アルキル、または
 (p) -NR⁸-C(O)-低級アルキルであり、

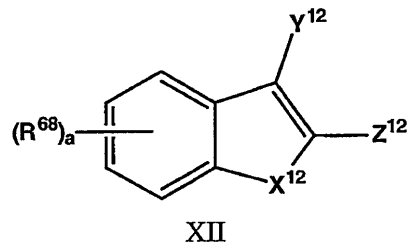
R⁶⁶ は、

- (c) 水素、
 (d) 低級アルキル、
 (c) アルケニル、
 (d) アルコキシアリル、または
 (e) シクロアルキルアルキルであり、

10

R⁸、R¹²、R¹³、o、K、およびD¹は本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式XIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

下記式(XII)の化合物は、

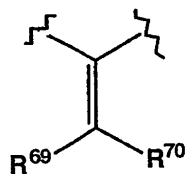


20

であり

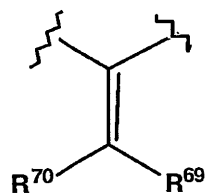
(式中、
 X¹² は、

(a)



30

(b)



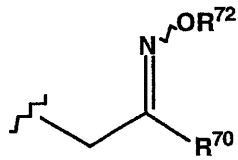
40

または

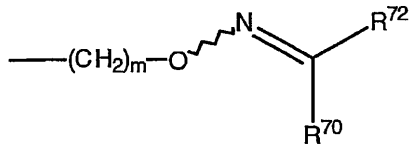
(c) NR⁷¹であり、

Y¹² は、

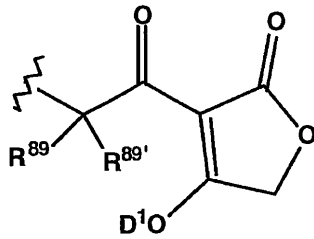
(a)



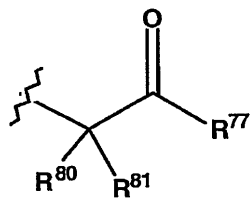
(b)



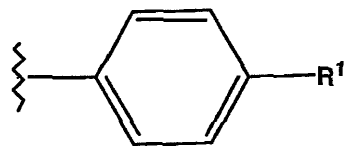
(c)



(d)



(e) -NR⁷³ (R⁷⁴)、
 (f) 水素、または
 (g) Kであり、
 Z¹² は、
 (a)



または
 (b) R⁶⁷ であり、
 R⁶⁷ は、

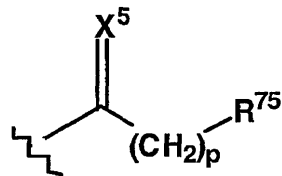
(a) 水素、
 (b) 低級アルキル、
 (c) 低級アルキル-OD¹、
 (d) -OD¹、
 (e) ハロアルキル、または
 (f)

10

20

30

40



であり、

R^{68} は、

- (a) 低級アルキル、
- (b) ハロ、
- (c) アルコキシ、
- (d) ハロアルキル、
- (e) アルキルチオ、
- (f) ハロアルキルチオ、
- (g) $-OCH_2-$ 、

(h) S、O、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の芳香族単環である、未置換、一または二置換ヘテロアリール(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) ハロ、または
- (2) 低級アルキルである)、

- (i) $-S(O)_0$ -低級アルキル、
- (j) $-S(O)_0$ -低級ハロアルキル、
- (k) アミノ、
- (l) アルキルアミノ、
- (m) ジアルキルアミノ、
- (n) $-N(H)SO_2$ -低級アルキル、
- (o) $N(H)SO_2$ -低級ハロアルキル、
- (p) ニトロ、
- (q) シアノ、
- (r) $-CO_2D^1$ 、
- (s) カルボン酸エステル、
- (t) 低級アルキル- OD^1 、または
- (q) カルボキサミド、または
- (r) $-C(O)N(R^{12})D^1$ であり、

R^{69} は、

- (a) 低級アルキル、
- (b) 水素、
- (c) アルコキシ、
- (d) 一、二、三、四、または五置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立、
- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) アルコキシ、
- (4) アルキルチオ、
- (5) $-S(O)_0$ -低級アルキル、
- (6) 低級アルキル、
- (7) ハロアルキル、
- (8) $-CO_2D^1$ 、
- (9) 低級アルキル- CO_2D^1 、
- (10) $-OD^1$ 、
- (11) 低級アルキル- OD^1 、または

10

20

30

40

50

(12)ハロアルコキシである)、

(e)S、O、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の芳香族単環またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、3、または4つの追加のN原子を有する原子数6の単環である、一、二、または三置換ヘテロアリール(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)水素、
- (2)ハロ、
- (3)低級アルキル、
- (4)アルコキシ、
- (5)アルキルチオ、
- (6)アリールオキシ、
- (7)アリールチオ、
- (8)-CO₂D¹、
- (9)-C(O)NH(D¹)、
- (10)ハロアルキル、または
- (11)-OD¹である)であり、

10

R⁷⁰は、

- (a)低級アルキル、
- (b)水素、または
- (c)一または二置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に、
- (1)水素、
- (2)ハロ、
- (3)アルコキシ、
- (4)ハロアルキル、または
- (5)低級アルキルである)であり、

20

R⁷¹は、

- (a)ベンゾイルまたは一もしくは二置換ベンゾイル(ここで、置換基は、各々独立に、
- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、または
- (3)アルコキシである)、
- (b)ベンジルまたは一もしくは二置換ベンジル(ここで、置換基は、各々独立に、
- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、または
- (3)アルコキシである)、

30

(c)低級アルキル-ピリジニルまたは未置換、一もしくは二置換ピリジニル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、または
- (3)アルコキシである)、

(d)-C(O)-ピリジニルまたは一もしくは二置換-C(O)-ピリジニル(ここで、置換基は、各々独立に、

40

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、または
- (3)アルコキシである)、

- (e)水素、
- (f)アリール、
- (g)シクロアルキル、
- (h)シクロアルキルアルキルであり、

R⁷²は、

- (a)低級アルキル-CO₂D¹、または

50

- (d)Kであり、
 R^{73} は、未置換または一置換低級アルキル(ここで、置換基は、各々独立に、
 (a)ヒドロキシ、
 (b)アルコキシ、
 (c)ニトロ、
 (c)-NH₂、
 (d)アルキルアミノ、
 (e)ジアルキルアミノ、
 (f)カルボキシル、
 (g)カルボン酸エステル、または
 (h)カルボキサミドである)であり、 10
- R^{74} は、
 (a)水素、
 (b)低級アルキル、または
 (c)-C(O)R⁷⁶であり、
- R^{75} は、
 (a)低級アルキル、
 (b)ハロアルキル、
 (c)置換低級アルキル、
 (d)シクロアルキル、 20
 (e)未置換、一、二、または三置換フェニルまたはナフチル(ここで、置換基は、各々独立に、
 (1)ハロ、
 (2)アルコキシ、
 (3)-S(O)₀-低級アルキル、
 (4)ヒドロキシ、
 (5)-S(O)₀-ハロアルキル、
 (6)低級アルキル、
 (7)ハロアルキル、
 (8)-CO₂D¹、 30
 (9)-CO₂-低級アルキル、
 (10)-S(O)₂NR⁸(D¹)、
 (11)-低級アルキル-0-低級アルキル、
 (12)-CN、
 (13)低級アルキル-OD¹、
 (14)アリーラルコキシ、
 (15)-C(O)NR⁸(D¹)、または
 (16)アリールである)、
 (f)S、O、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の芳香族単環である、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、3、または4つの追加のN原子を有する原子数6の単環である、一、二、または三置換ヘテロアリール(ここで、置換基は、各々独立に、 40
 (1)ハロ、
 (2)アルコキシ、
 (3)-S(O)₀-低級アルキル、
 (4)ヒドロキシ、
 (5)-S(O)₀-ハロアルキル、
 (6)低級アルキル、
 (7)ハロアルキル、
 (8)-CO₂D¹、 50

- (9) -CO₂ -低級アルキル、
- (10) -S(O)₂NR⁸ (D¹)、
- (11) -低級アルキル-O-低級アルキル、
- (12) -N(D¹)S(O)₂-低級アルキル、
- (13) 低級アルキル-OD¹、
- (14) -N(D¹)S(O)₂-ハロアルキル、
- (15) -C(O)NR⁸ (D¹)、または
- (16) アリールである)であり、

R⁷⁶ は、

- (a) アルキル、
- (b) 置換アルキル、
- (c) アルキル-N(D¹)S(O)₂-アリール、
- (d) 置換アルキル-シクロアルキル、
- (e) 置換アルキル-複素環、または
- (f) アリールアルコキシであり、

10

R⁷⁷ は、

- (a) -OD¹、
- (b) アルコキシ、または
- (c) -NR⁷⁸R⁷⁹であり、

R⁷⁸ および R⁷⁹ は、各々独立に、

20

- (a) 水素、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) アルコキシ、
- (d) 低級アルキル、もしくは
- (e) 置換低級アルキルであるか、または

R⁷⁸ および R⁷⁹ は、それらが結合している窒素と一体として、複素環を形成し、

R⁸⁰ および R⁸¹ は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、または
- (c) ハロであり、

30

R⁸⁹ および R^{89'} は、各々独立に、

- (a) 水素、もしくは
- (b) 低級アルキルであるか、または

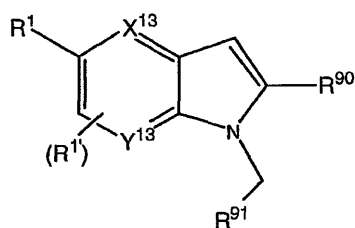
R⁸⁹ および R^{89'} は、それらが結合している炭素と一体として、シクロアルキル環を形成し、

mは0~6の整数であり、

D¹、R¹、R⁸、R¹²、K、X⁵、a、p、およびoは本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式XIIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

40

下記式(XIII)の化合物は、



XIII

10

であり

(式中、

X^{13} および Y^{13} は、各々独立に、

(a) =C(H)-、または

(b) =N-であり、

R^{90} は、

(a) 低級アルキル、

(b) 低級アルキル- OD^1 、

(c) アルケニル、

(d) 低級アルキル-CN、

(e) 低級アルキル- CO_2D^1 、

(f) アリール、

(g) 複素環、または

(h) 複素環アルキルであり、

R^{91} は、

(a) 一、二、または三置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) アルコキシ、

(4) アルキルチオ、

(5) CN、

(6) ハロアルキル、

(7) 低級アルキル、

(8) - CO_2D^1 、

(9) - CO_2 -低級アルキル、

(10) 低級アルキル- OD^1 、

(11) 低級アルキル- $NR^{12}R^{13}$ 、

(12) 低級アルキル- CO_2D^1 、または

(13) - OD^1 である)、

20

30

40

(b) S、O、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の芳香族単環である、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、3、または4つの追加のN原子を有する原子数6の単環である、一、二、または三置換ヘテロアリール(ここで、置換基は、各々独立に、

(1) 水素、

(2) ハロ、

(3) アルコキシ、

(4) アルキルチオ、

(5) CN、

(6) ハロアルキル、

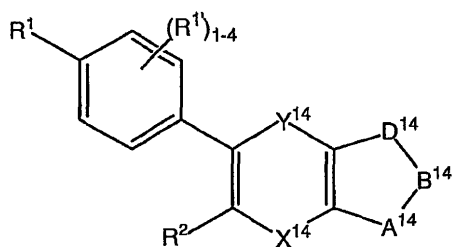
50

- (7) 低級アルキル、
 (8) $-CO_2D^1$ 、
 (9) $-CO_2$ -低級アルキル、
 (10) 低級アルキル- OD^1 、
 (11) 低級アルキル- $NR^{12}R^{13}$ 、
 (12) 低級アルキル- CO_2D^1 、または
 (13) $-OD^1$ である)であり、

D^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^{12} 、および R^{13} は本明細書において規定するとおりであるが、
 ただし、式XIIIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

10

下記式(XIV)の化合物は、



20

XIV

であり

(式中、

X^{14} は、

(a) $-C(O)-$ 、または

(b) $-C(S)-$ であり、

Y^{14} は、

(a) $-O-$ 、または

(b) $-S-$ であり、

$A^{14}-B^{14}-D^{14}$ は、

30

- (a) $-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-\text{CR}^5=\text{CR}^{5'}-$;
 (b) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-$;
 (c) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (d) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (e) $-\text{CR}^4(\text{R}^5)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;
 (f) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (g) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (h) $-\text{S}-\text{N}=\text{CR}^4-$;
 (i) $-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^4-$;
 (j) $-\text{CR}^4(\text{R}^5)-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})-$;
 (k) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (l) $-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (m) $-\text{CR}^4(\text{R}^5)-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$;
 (n) $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (o) $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (p) $-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-\text{C}(\text{O})-$;
 (q) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-$;
 (r) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-$;
 (s) $-\text{S}-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-$;
 (t) $-\text{NR}^3-\text{CR}^4=\text{CR}^{5'}-$;
 (u) $-\text{S}-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})-$;
 (v) $-\text{O}-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})-$; または
 (w) $-\text{NR}^3-\text{N}=\text{CR}^4-$;

10

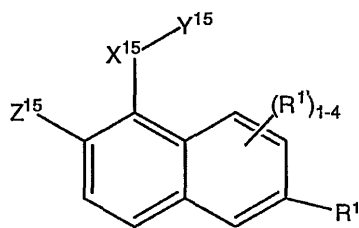
20

30

であり、

R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および $\text{R}^{5'}$ は本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式XIVの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

下記式 (XV) の化合物は、



40

XV

であり

(式中、

X^{15} は、

- (a) $-\text{C}(\text{O})-$ 、
 (b) $-\text{CH}_2-$ 、

50

- (c) $-\text{CH}(\text{OD}^1)-$ 、
- (d) $-\text{C}=\text{N}-\text{O}$ -低級アルキル、
- (e) $-\text{O}-$ 、
- (f) $-\text{S}(\text{O})_0-$ 、
- (g) $-\text{NR}^{92}$ 、または
- (g) 共有結合であり、

Y^{15} は、

- (a) アリール、または
- (b) シクロアルキルであり、

Z^{15} は、

- (a) 水素、
- (b) アルキル、
- (c) ハロアルキル、
- (d) シクロアルキル、
- (e) アルコキシ、
- (f) アルキルチオ、
- (g) シクロアルキルアルキルチオ、
- (h) シクロアルキルアルコキシ、
- (i) $-\text{OD}^1$ 、
- (j) ハロ、
- (k) シアノ、
- (l) $-\text{C}(\text{O})\text{OD}^1$ 、
- (m) $-\text{C}(\text{O})$ -低級アルキルであり、

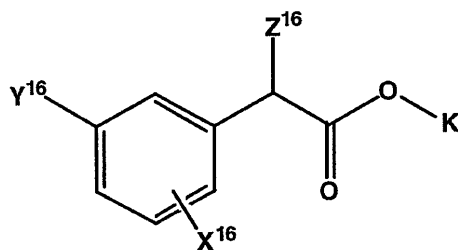
R^{92} は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、
- (c) $-\text{C}(\text{O})$ -低級アルキル、または
- (d) Kであり、

R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 D^1 、K、およびoは本明細書において規定するとおりであるが、

ただし、式XVの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)、

下記式(XVI)の化合物は、



XVI

である

(式中、

X^{16} は、

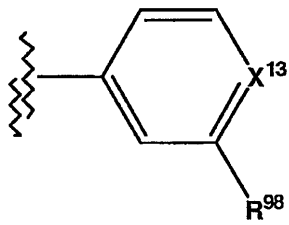
- (a)

10

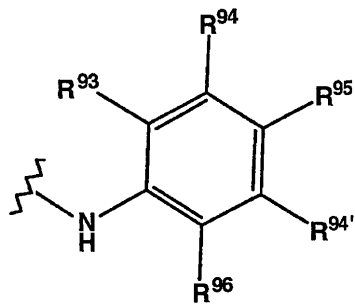
20

30

40



または
(b)



10

であり、

Y^{16} は、

20

- (a)水素、
- (b)ハロゲン、
- (c)メチル、または
- (d)エチルであり、

Z^{16} は、

- (a)水素、または
- (b)メチルであり、

R^{93} は、

- (a)クロロ、または
- (b)フルオロであり、

30

R^{94} および $R^{94'}$ は、各々独立に、

- (a)水素、または
- (b)フルオロであり、

R^{95} は、

- (a)クロロ、
- (b)フルオロ、
- (c)水素、
- (d)メチル、
- (e)エチル、
- (f)メトキシ、
- (g)エトキシ、または
- (i)ヒドロキシであり、

40

R^{96} は、

- (a)クロロ、
- (b)フルオロ、
- (c)トリフルオロメチル、または
- (d)メチルであり、

R^{98} は、

- (a)低級アルキル、
- (b)低級アルケニル、

50

(c)アルコキシ、または

(d)アルキルチオであり、

KおよびX¹³は本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式XVIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【請求項2】

請求項1記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項3】

請求項2記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、治療または軽減を必要とする患者の炎症、疼痛、または発熱を治療または軽減するための方法。

10

【請求項4】

請求項2の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、治療または改善を必要とする患者の消化管疾患を治療するまたはCOX-2阻害剤の消化管特性を改善するための方法。

【請求項5】

消化管疾患が、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性大腸症候群、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性潰瘍、出血性潰瘍、胃酸過多症、消化不良、胃不全麻痺、ゾリンジャー-エリソン症候群、逆流性食道炎、細菌感染症、短腸(吻合)症候群、または全身性肥満細胞症もしくは好塩基球性白血病および高ヒスタミン血症に関連する分泌過多状態である、請求項4記載の方法。

20

【請求項6】

請求項2記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、治癒の促進を必要とする患者の創傷治癒を促進するための方法。

【請求項7】

創傷が潰瘍である、請求項6記載の方法。

【請求項8】

請求項2記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、治療または回復を必要とする患者の腎および/または呼吸器毒性を治療するまたは回復させるための方法。

【請求項9】

請求項2記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、治療を必要とする患者のCOX-2レベルの上昇によって生じる疾患を治療するための方法。

30

【請求項10】

COX-2レベルの上昇によって生じる疾患が、血管形成、関節炎、喘息、気管支炎、月経痛、早産、腱炎、滑液包炎、皮膚関連症状、腫瘍、疾患の炎症性過程、眼科疾患、肺の炎症、中枢神経系疾患、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、エンドトキシンショック症候群、アテローム性動脈硬化症、微生物感染症、循環器系疾患、尿疾患、泌尿器科疾患、内皮機能不全、臓器衰退、組織衰退、または炎症部位における好中球の活性化、接着、および浸潤である、請求項9記載の方法。

【請求項11】

腫瘍が、脳腫瘍、骨肉種、上皮細胞由来の腫瘍(上皮細胞癌)、基底細胞癌、腺癌、消化管癌、口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝臓癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、前立腺癌、腎細胞癌、癌性腫瘍、増殖、ポリープ、腺腫性ポリープ、家族性腺腫性ポリポーシス、または放射線療法によって生じる線維症である、請求項10記載の方法。

40

【請求項12】

中枢神経系疾患が、皮質痴呆、アルツハイマー病、血管性痴呆、多発脳梗塞性痴呆、初老期痴呆、アルコール性痴呆、または老人性痴呆、卒中、虚血、もしくは外傷によって生じる中枢神経系疾患である、請求項10記載の方法。

【請求項13】

請求項2記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、血小板凝集の阻止

50

を必要とする患者の血小板凝集を阻止するための方法。

【請求項14】

少なくとも1つの治療剤をさらに含む、請求項2記載の組成物。

【請求項15】

治療剤が、ステロイド、非ステロイド性抗炎症化合物、5-リポキシゲナーゼ(5-L0)阻害剤、ロイコトリエンB₄受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンA₄加水分解酵素阻害剤、5-HTアゴニスト、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA阻害剤、H₂アンタゴニスト、抗悪性腫瘍剤、抗血小板剤、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去剤、利尿剤、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン剤、誘導性一酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛剤、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤、またはこれらの2つ以上の混合物である、請求項14記載の組成物。

10

【請求項16】

非ステロイド性抗炎症化合物が、アセトアミノフェン、アスピリン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、またはナプロキセンである、請求項15記載の組成物。

【請求項17】

請求項14記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、治療または軽減を必要とする患者の炎症、疼痛、または発熱を治療または軽減するための方法。

【請求項18】

請求項14記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、治療または改善を必要とする患者の消化管疾患を治療するまたはCOX-2阻害剤の消化管特性を改善するための方法。

20

【請求項19】

消化管疾患が、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性大腸症候群、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性潰瘍、出血性潰瘍、胃酸過多症、消化不良、胃不全麻痺、ゾリンジャー-エリソン症候群、逆流性食道炎、細菌感染症、短腸(吻合)症候群、または全身性肥満細胞症もしくは好塩基球性白血病および高ヒスタミン血症に関連する分泌過多状態である、請求項18記載の方法。

【請求項20】

請求項14記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、治療の促進を必要とする患者の創傷治療を促進するための方法。

30

【請求項21】

創傷が潰瘍である、請求項20記載の方法。

【請求項22】

請求項14記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、治療または回復を必要とする患者の腎および/または呼吸器毒性を治療するまたは回復させるための方法。

【請求項23】

請求項14記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、治療を必要とする患者のCOX-2レベルの上昇によって生じる疾患を治療するための方法。

【請求項24】

COX-2レベルの上昇によって生じる疾患が、血管形成、関節炎、喘息、気管支炎、月経痛、早産、腱炎、滑液包炎、皮膚関連症状、腫瘍、疾患の炎症性過程、眼科疾患、肺の炎症、中枢神経系疾患、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、エンドトキシンショック症候群、アテローム性動脈硬化症、微生物感染症、循環器系疾患、尿疾患、泌尿器科疾患、内皮機能不全、臓器衰退、組織衰退、または炎症部位における好中球の活性化、接着、および浸潤である、請求項23記載の方法。

40

【請求項25】

腫瘍が、脳腫瘍、骨肉種、上皮細胞由来の腫瘍(上皮細胞癌)、基底細胞癌、腺癌、消化管癌、口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝臓癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、前立腺癌、腎細胞癌、癌

50

性腫瘍、増殖、ポリープ、腺腫性ポリープ、家族性腺腫性ポリポーシス、または放射線療法によって生じる線維症である、請求項24記載の方法。

【請求項26】

中枢神経系疾患が、皮質痴呆、アルツハイマー病、血管性痴呆、多発脳梗塞性痴呆、初老期痴呆、アルコール性痴呆、または老人性痴呆、卒中、虚血、もしくは外傷によって生じる中枢神経系疾患である、請求項24記載の方法。

【請求項27】

請求項14記載の組成物の治療的有効量を患者に投与する段階を含む、血小板凝集の阻止を必要とする患者の血小板凝集を阻止するための方法。

【請求項28】

請求項1記載の少なくとも1つの化合物と、一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性一酸化窒素もしくは内皮由来の弛緩因子の産生を誘導する、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物を含む組成物。

【請求項29】

薬学的に許容される担体をさらに含む請求項28記載の組成物。

【請求項30】

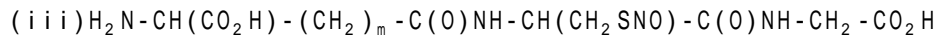
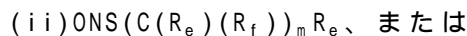
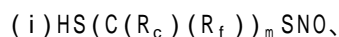
一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性一酸化窒素もしくは内皮由来の弛緩因子の産生を誘導する、または一酸化窒素シンターゼの基質である化合物がS-ニトロソチオールである、請求項28記載の組成物。

【請求項31】

S-ニトロソチオールが、S-ニトロソ-N-アセチルシステイン、S-ニトロソ-カプトプリル、S-ニトロソ-N-アセチルペニシラミン、S-ニトロソ-ホモシステイン、S-ニトロソ-システイン、S-ニトロソ-グルタチオン、またはS-ニトロソ-システニル-グリシンである、請求項30記載の組成物。

【請求項32】

S-ニトロソチオールが、



である、請求項30記載の組成物：

(式中、 m は2~20の整数であり、 R_e および R_f は、各々独立に、水素、アルキル、シクロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール複素環、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルコキシハロアルキル、ハロアルコキシ、スルホン酸、スルホン酸エステル、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、アリールアルコキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、アミノアルキル、アミノアリール、アリール、アリールアルキル、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アミジル、カルボキシル、カルバモイル、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、エステル、カルボン酸エステル、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、ハロアルコキシ、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニル、アリールスルホニルオキシ、尿素、ニトロ、-T-Q'-、もしくは $-(\text{C}(\text{R}_g)(\text{R}_h))_k-\text{T}-\text{Q}'$ であるか、または R_e および R_f は、一体として、オキソ、メタンチアール、複素環、シクロアルキル基、オキシム、ヒドラゾン、または架橋シクロアルキル基であり、 Q' は $-\text{NO}$ または $-\text{NO}_2$ であり、 T は、各々独立に、共有結合、カルボニル、酸素、 $-\text{S}(\text{O})_o-$ 、または $-\text{N}(\text{R}_a)\text{R}_i-$ (式中、 o は0~2の整数であり、 R_a は孤立電子対、水素、またはアルキル基であり、 R_i は水素、アルキル、アリール、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホ

10

20

30

40

50

ニルオキシ、アリアルスルフィニル、アリアルスルホニルオキシ、アリアルスルホニル、スルホンアミド、カルボキサミド、カルボン酸エステル、アミノアルキル、アミノアリアル、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{T}-\text{Q}')(\text{R}_g)(\text{R}_h)$ 、または $-(\text{N}_2\text{O}_2)^-\cdot\text{M}^+$ (式中、 M^+ は有機または無機陽イオンである)であるが、ただし R_1 が $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{T}-\text{Q}')(\text{R}_g)(\text{R}_h)$ または $-(\text{N}_2\text{O}_2)^-\cdot\text{M}^+$ である場合には、「 $-\text{T}-\text{Q}'$ 」は水素、アルキル基、アルコキシアリル基、アミノアルキル基、ヒドロキシ基またはアリアル基であり、 R_g および R_h は、各々独立に R_e である)。

【請求項33】

一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性一酸化窒素もしくは内皮由来の弛緩因子の産生を誘導する、または一酸化窒素シンターゼの基質である化合物が、L-アルギニン、L-ホモアルギニン、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、ニトロソ化L-アルギニン、ニトロシル化L-アルギニン、ニトロソ化N-ヒドロキシ-L-アルギニン、ニトロシル化N-ヒドロキシ-L-アルギニン、ニトロソ化L-ホモアルギニン、ニトロシル化L-ホモアルギニン)、シトルリン、オルニチン、グルタミン、リジン、アルギナーゼ阻害剤または一酸化窒素媒介物質である、請求項28記載の組成物。

10

【請求項34】

一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性一酸化窒素もしくは内皮由来の弛緩因子の産生を誘導する、または一酸化窒素シンターゼの基質である化合物が、

(i)ON-O-またはON-N-基を少なくとも1つ含む化合物、

(ii) $\text{O}_2\text{N}-\text{O}-$ 、 $\text{O}_2\text{N}-\text{N}-$ 、もしくは $\text{O}_2\text{N}-\text{S}-$ 基を少なくとも1つ含む化合物、または

(iii)式 $\text{R}^1-\text{R}^2-\text{N}-\text{N}(\text{O}-\text{M}^+)-\text{NO}$ (式中、 R^1 および R^2 は、各々独立に、ポリペプチド、アミノ酸、糖、オリゴヌクレオチド、直鎖状もしくは分岐鎖状の、飽和されていてもいなくてもよい、脂肪族もしくは芳香族の、置換されていてもいなくてもよい炭化水素、または複素環基であり、 M^+ は有機または無機陽イオンである)を有するN-オキシ-N-ニトロソアミン

20

である、請求項28記載の組成物。

【請求項35】

ON-O-またはON-N-基を少なくとも1つ含む化合物が、ON-O-ポリペプチド、ON-N-ポリペプチド、ON-O-アミノ酸、ON-N-アミノ酸、ON-O-糖、ON-N-糖、ON-O-オリゴヌクレオチド、ON-N-オリゴヌクレオチド、直鎖状もしくは分岐鎖状の、飽和されていてもいなくてもよい、置換されていてもいなくてもよい、脂肪族もしくは芳香族ON-O-炭化水素、直鎖状もしくは分岐鎖状の、飽和されていてもいなくてもよい、置換されていてもいなくてもよい、脂肪族もしくは芳香族ON-N-炭化水素、ON-O-複素環化合物、またはON-N-複素環化合物である、請求項34記載の組成物。

30

【請求項36】

$\text{O}_2\text{N}-\text{O}-$ 、 $\text{O}_2\text{N}-\text{N}-$ または $\text{O}_2\text{N}-\text{S}-$ 基を少なくとも1つ含む化合物が、 $\text{O}_2\text{N}-\text{O}-$ ポリペプチド、 $\text{O}_2\text{N}-\text{N}-$ ポリペプチド、 $\text{O}_2\text{N}-\text{S}-$ ポリペプチド、 $\text{O}_2\text{N}-\text{O}-$ アミノ酸、 $\text{O}_2\text{N}-\text{N}-$ アミノ酸、 $\text{O}_2\text{N}-\text{S}-$ アミノ酸、 $\text{O}_2\text{N}-\text{O}-$ 糖、 $\text{O}_2\text{N}-\text{N}-$ 糖、 $\text{O}_2\text{N}-\text{S}-$ 糖、 $\text{O}_2\text{N}-\text{O}-$ オリゴヌクレオチド、 $\text{O}_2\text{N}-\text{N}-$ オリゴヌクレオチド、 $\text{O}_2\text{N}-\text{S}-$ オリゴヌクレオチド、直鎖状もしくは分岐鎖状の、飽和されていてもいなくてもよい、脂肪族もしくは芳香族の、置換されていてもいなくてもよい $\text{O}_2\text{N}-\text{O}-$ 炭化水素、直鎖状もしくは分岐鎖状の、飽和されていてもいなくてもよい、脂肪族もしくは芳香族の、置換されていてもいなくてもよい $\text{O}_2\text{N}-\text{N}-$ 炭化水素、直鎖状もしくは分岐鎖状の、飽和されていてもいなくてもよい、置換されていてもいなくてもよい、脂肪族もしくは芳香族 $\text{O}_2\text{N}-\text{S}-$ 炭化水素、 $\text{O}_2\text{N}-\text{O}-$ 複素環化合物、 $\text{O}_2\text{N}-\text{N}-$ 複素環化合物、または $\text{O}_2\text{N}-\text{S}-$ 複素環化合物である、請求項34記載の組成物。

40

【請求項37】

少なくとも1つの治療剤をさらに含む、請求項28記載の組成物。

【請求項38】

治療剤が、ステロイド、非ステロイド性抗炎症化合物、5-リポキシゲナーゼ(5-L0)阻害剤、ロイコトリエン B_4 受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン A_4 加水分解酵素阻害剤、5-HTアゴニスト、HMG CoA阻害剤、 H_2 アンタゴニスト、抗悪性腫瘍剤、抗血小板剤、トロン

50

ピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去剤、利尿剤、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン剤、誘導性一酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛剤、ヘリコバクター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤、またはこれらの2つ以上の混合物である、請求項37記載の組成物。

【請求項39】

非ステロイド性抗炎症化合物が、アセトアミノフェン、アスピリン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、またはナプロキセンである、請求項38記載の組成物。

【請求項40】

請求項29または37記載の組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、治療または軽減を必要とする患者の炎症、疼痛、または発熱を治療または軽減するための方法。

10

【請求項41】

請求項29または37記載の組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、治療または改善を必要とする患者の消化管疾患を治療するまたはCOX-2阻害剤の消化管特性を改善するための方法。

【請求項42】

消化管疾患が、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性大腸症候群、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性潰瘍、出血性潰瘍、胃酸過多症、消化不良、胃不全麻痺、ゾリンジャー-エリソン症候群、逆流性食道炎、細菌感染症、短腸（吻合）症候群、または全身性肥満細胞症もしくは好塩基球性白血病および高ヒスタミン血症に関連する分泌過多状態である、請求項41記載の方法。

20

【請求項43】

請求項29または37記載の組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、治癒の促進を必要とする患者の創傷治癒を促進するための方法。

【請求項44】

創傷が潰瘍である、請求項43記載の方法。

【請求項45】

請求項29または37記載の組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、治療または回復を必要とする患者の腎および/または呼吸器毒性を治療するまたは回復させるための方法。

【請求項46】

請求項29または37記載の組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、治療を必要とする患者のCOX-2レベルの上昇によって生じる疾患を治療するための方法。

30

【請求項47】

COX-2レベルの上昇によって生じる疾患が、血管形成、関節炎、喘息、気管支炎、月経痛、早産、腱炎、滑液包炎、皮膚関連症状、腫瘍、疾患の炎症性過程、眼科疾患、肺の炎症、中枢神経系疾患、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、エンドトキシンショック症候群、アテローム性動脈硬化症、微生物感染症、循環器系疾患、尿疾患、泌尿器科疾患、内皮機能不全、臓器衰退、組織衰退、または炎症部位における好中球の活性化、接着、および浸潤である、請求項46記載の方法。

【請求項48】

腫瘍が、脳腫瘍、骨肉種、内皮細胞由来の腫瘍（内皮細胞癌）、基底細胞癌、腺癌、消化管癌、口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝臓癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、前立腺癌、腎細胞癌、癌性腫瘍、増殖、ポリープ、腺腫性ポリープ、家族性腺腫性ポリポーシス、または放射線療法によって生じる線維症である、請求項47記載の方法。

40

【請求項49】

中枢神経系疾患が、皮質痴呆、アルツハイマー病、血管性痴呆、多発脳梗塞性痴呆、初老期痴呆、アルコール性痴呆、または老人性痴呆、卒中、虚血、もしくは外傷によって生じる中枢神経系疾患である、請求項47記載の方法

【請求項50】

50

請求項29または37記載の組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、血小板凝集の阻止を必要とする患者の血小板凝集を阻止するための方法。

【請求項51】

請求項1記載の少なくとも1つの化合物を含むキット。

【請求項52】

(i) 一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、内因的一酸化窒素もしくは内皮由来の弛緩因子の産生を誘導する、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物、(ii)少なくとも1つの治療剤または(iii)一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、内因的一酸化窒素もしくは内皮由来の弛緩因子の産生を誘導する、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物および少なくとも1つの治療剤をさらに含む、請求項51記載のキット。

10

【請求項53】

一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性一酸化窒素もしくは内皮由来の弛緩因子の産生を誘導する、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物；少なくとも1つの治療剤；または一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、内因的一酸化窒素もしくは内皮由来の弛緩因子の産生を誘導する、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物および少なくとも1つの治療剤が、キット中で別個の要素の形態で存在する、請求項52記載のキット。

【請求項54】

請求項14、29、または37記載のキット。

20

【請求項55】

1-(3-(1-(ヒドロキシイミノ)-4-(ニトロオキシ)ブチル)-1-フェニルピラゾール-5-イル-4-(メチルスルホニル)ベンゼン、
1-(1-シクロヘキシル-3-(1-(ヒドロキシイミノ)-4-(ニトロオキシ)ブチル)ピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン、
1-(3-(2-アザ-2-メトキシ-1-(3-(ニトロオキシ)プロピル)ビニル)-1-シクロヘキシルピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン、
4-(3-(1-(ヒドロキシイミノ)-5-(ニトロオキシ)ブチル)-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-ピラゾリル)ベンゼンカルボニトリル、
1-(1-シクロヘキシル-3-(1-(ヒドロキシイミノ)-6-(ニトロオキシ)ヘキシル)-ピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン、
tert-ブチル2-((1E)-2-{1-シクロヘキシル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-イル}-5-(ニトロオキシ)-1-アザペンテ-1-エニルオキシ)アセテート
からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項56】

請求項55記載の少なくとも1つの化合物と薬学的に許容される担体とを含む組成物。

【請求項57】

(i) 一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、内因的一酸化窒素もしくは内皮由来の弛緩因子の産生を誘導する、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物、(ii)少なくとも1つの治療剤または(iii)一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、内因的一酸化窒素もしくは内皮由来の弛緩因子の産生を誘導する、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物および少なくとも1つの治療剤をさらに含む、請求項56記載の組成物。

40

【請求項58】

請求項55記載の少なくとも1つの化合物を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、参照として本明細書に組み入れられている、2002年6月28日提出の米国特許出

50

願第60/392,044号の優先権を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、新規ニトロソ化および/またはニトロシル化シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)選択的阻害剤、および少なくとも1つのニトロソ化および/またはニトロシル化シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)選択的阻害剤、および任意で酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、酸化窒素の内因的合成を刺激する、内皮由来の弛緩因子の内因性レベルを上昇させる、または酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物および/または少なくとも1つの治療薬を含む新規組成物を記載する。ここで、ニトロソ化および/またはニトロシル化シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)選択的阻害剤は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を含有する必要がある。本発明はまた、任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、内皮由来の弛緩因子の内因性レベルを上昇させる、酸化窒素の内因的合成を刺激する、または酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物および/または少なくとも1つの治療薬とを含む新規組成物を提供する。ここで、ニトロソ化および/またはニトロシル化シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)選択的阻害剤は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を含有する必要がある。本発明はまた、任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、任意で少なくとも1つの酸化窒素ドナーおよび/または少なくとも1つの治療薬とを含む新規キットを提供する。ここで、ニトロソ化および/またはニトロシル化シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)選択的阻害剤は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を含有する必要がある。本発明はまた、炎症、疼痛、および発熱を治療する方法、消化管障害を治療し、かつ/またはCOX-2選択的阻害剤の消化管特性を改善する方法、創傷の治癒を促進する方法、腎および/または呼吸器毒性を治療および/または予防する方法、シクロオキシゲナーゼ-2レベルの上昇によって生じる他の疾患を治療および/または予防する方法、ならびにCOX-2選択的阻害剤の循環器系プロファイルを改善する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)は、疼痛、炎症、ならびに骨関節炎および関節リウマチ等の急性および慢性炎症性疾患の治療に広く利用されている。これらの化合物は、アラキドン酸をプロスタノイドに変換する酵素であるプロスタグランジンG/Hシンターゼとしても公知の酵素シクロオキシゲナーゼ(COX)の活性を阻害する。NSAIDはまた、他のプロスタグランジン、特にプロスタグランジンG₂、プロスタグランジンH₂およびプロスタグランジンE₂の産生を阻害し、それによって炎症過程に関連するプロスタグランジン誘導性の疼痛および膨潤を軽減する。NSAIDの慢性的な使用は、消化管潰瘍および腎毒性等の有害作用に関連するとされている。望ましくない副作用はまた、罹患臓器におけるプロスタグランジンの阻害による。

【0004】

最近、2つの別個の遺伝子にコードされるシクロオキシゲナーゼの2つのアイソフォーム(Kujubura, J. Biol. Chem., 266, 12866-12872 (1991))構成型シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)および誘導型シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)が同定されている。NSAIDの抗炎症作用はCOX-2の阻害によって媒介されるが、副作用はCOX-1の阻害によって生じると考えられている。現在市販されているNSAIDは、どちらのアイソフォームに対しても選択性が低く、COXの両方のアイソフォームを阻害するか、またはCOX-1選択性である。最近、COX-2選択的阻害剤である化合物が開発され、市販された。これらのCOX-2選択的阻害剤は、通常COX-1の阻害に関連する有害作用を生ずることなく、抗炎症薬の望ましい治療プロファイルを有する。しかし、これらの化合物は消化不良を生じることがあり、胃疾患を生じることがある(Mohammedら、N. Engl. J. Med., 340 (25) 2005 (1999))。さらに、COX-2選択的阻害剤は、ある患者において循環器系事象のリスクを増加させることがある(Mukherjeeら

、JAMA 286 (8) 954-959 (2001)、Hennanら、Circulation, 104: 820-825 (2001))。

【0005】

胃保護特性を有し、創傷の治癒、腎毒性および消化不良の軽減、循環器系プロファイルの改善を促進し、低用量で使用することができる、新規COX-2選択的阻害剤化合物の必要性が当技術分野において依然として存在している。本発明はこれらの重要な目的および他の重要な目的に関する。

【発明の開示】

【0006】

発明の概要

本発明は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有する新規COX-2選択的阻害剤またはその薬学的に許容される塩を提供する。これらの化合物は強力な鎮痛薬であり、抗炎症作用を有し、創傷の治癒を促進する予測しなかった可能性を有する。新規化合物はまた、腎および/または呼吸器毒性を治療および/または予防する際、およびCOX-2選択的阻害剤の循環器系プロファイルを改善するための予測しなかった特性も有する。少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有するCOX-2選択的阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、酸素(水酸基の縮合)、硫黄(スルフヒドリルの縮合)、および/または窒素等の1つまたは複数の部位を介してニトロソ化および/またはニトロシル化されてもよい。本発明はまた、薬学的に許容される担体中に本明細書に記載する新規化合物を含む組成物も提供する。

10

【0007】

本発明はまた、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有する少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤ならびに少なくとも1つの酸化窒素ドナーを投与すること、または、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し少なくとも一つのニトロソ化および/もしくはニトロシル化されたCOX-2選択的阻害剤ならびに任意で少なくとも1つの酸化窒素ドナーを投与することが、COX-2選択的阻害剤によって誘導される消化管毒性を軽減するという発見に基づいている。酸化窒素ドナーには、例えばS-ニトロソチオール、亜硝酸塩、硝酸塩、N-オキシ-N-ニトロソアミン、SPM3672、SPM5185、SPM5186、およびそれらの類似物、ならびに酸化窒素シンターゼの種々のアイソザイムの基質が挙げられる。従って本発明の別の局面は、少なくとも1つのNOおよび/またはNO₂基で任意に置換された(すなわち、ニトロシル化および/またはニトロソ化された)少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有する少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、荷電種、すなわちニトロソニウム(NO⁺)もしくはニトロキシル(NO⁻)として、または中性種、一酸化窒素(NO[•])として、酸化窒素を供与、転移、または放出する、酸化窒素もしくはEDRFの内因性の産生をインビボにおいて刺激するおよび/または酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物とを含む組成物を提供する。本発明はまた、薬学的に許容される担体中に含まれるこのような組成物を提供する。

20

30

【0008】

本発明のさらに別の局面は、任意で少なくとも1つのNO₂基および/または少なくとも1つのNO基で置換されている(すなわち、それぞれニトロソ化および/またはニトロシル化されている)少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有する少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、任意で荷電種、すなわちニトロソニウム(NO⁺)もしくはニトロキシル(NO⁻)として、または中性種、酸化窒素(NO[•])として酸化窒素を供与、転移、または放出する、および/または酸化窒素もしくはEDRFの内因性の産生をインビボにおいて刺激する、および/または酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物と、任意でステロイド、非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、ロイコトリエンB₄(LTB₄)受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンA₄(LTA₄)加水分解酵素阻害剤、5-HT₂アゴニスト、HMG CoA阻害剤、H₂アンタゴニスト、抗腫瘍薬、抗血小板薬、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去薬、利尿薬、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、誘導性酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛薬、ヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori)阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタ

40

50

ン(isoprostane)阻害剤等を含むが、これらに限定されない少なくとも1つの治療薬とを含む組成物を提供する。

【0009】

本発明のさらに別の局面は、任意で少なくとも1つのNO₂基および/または少なくとも1つのNO基で置換されている(すなわち、それぞれニトロソ化および/またはニトロシル化されている)少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有する少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、任意で荷電種、すなわちニトロソニウム(NO⁺)もしくはニトロキシル(NO⁻)として、または中性種、酸化窒素(NO[·])として、酸化窒素を供与、転移、または放出する、および/または酸化窒素もしくはEDRFの内因性の産生をインピボにおいて刺激する、および/または酸化窒素シンターゼの基質(すなわち、NOドナー)である少なくとも1つの化合物の治療的に有効な量とを患者に投与する段階を含む、必要としている患者の炎症、疼痛、および発熱を治療および/または予防する方法、消化管障害を治療し、かつ/またはCOX-2阻害剤の消化管特性を改善する方法、創傷の治癒を促進する方法、腎および/または呼吸器毒性を治療および/または予防する方法、COX-2媒介性疾患(すなわち、COX-2レベルの上昇によって生じる他の疾患)を治療および/または予防する方法を提供する。本発明の方法は、任意で例えば、ステロイド、非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、ロイコトリエンB₄(LTB₄)受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンA₄(LTA₄)加水分解酵素阻害剤、5-HT₂アゴニスト、HMG CoA阻害剤、H₂アンタゴニスト、抗腫瘍薬、抗血小板薬、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去薬、利尿薬、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、誘導性一酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛薬、ヘリコバクター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤、またはそれら2つ以上の混合物等の少なくとも1つの治療薬を投与する段階をさらに含んでもよい。本発明のこの局面において、本発明の方法は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されているCOX-2選択的阻害剤を投与する段階、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されているCOX-2選択的阻害剤とNOドナーとを投与する段階、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されているCOX-2選択的阻害剤と治療薬とを投与する段階、または少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されているCOX-2選択的阻害剤とNOドナーと治療薬とを投与する段階を伴ってもよい。少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有する選択的COX-2阻害剤、酸化窒素ドナーおよび/または治療薬は、別個に投与しても、1つまたは複数の薬学的に許容される担体中の同一組成物の要素として投与してもよい。

【0010】

本発明のさらに別の局面は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し任意で少なくとも1つのNO₂基および/またはNO基で置換されている(すなわち、ニトロソ化および/またはニトロシル化されている)少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、任意で荷電種、すなわちニトロソニウム(NO⁺)もしくはニトロキシル(NO⁻)として、または中性種、酸化窒素(NO[·])として、酸化窒素を供与、転移、または放出する、および/または酸化窒素もしくはEDRFの内因性の産生をインピボにおいて刺激する、および/または酸化窒素シンターゼの基質である、および/またはNOもしくはEDRFの内因性の産生をインピボにおいて刺激する、および/または酸化窒素シンターゼの基質(すなわち、NOドナー)である、少なくとも1つの化合物の治療的に有効な量とを患者に投与する段階を含む、改善を必要とする患者のCOX-2選択的阻害剤の循環器系プロファイルを改善する方法を提供する。本発明の方法は、任意で3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)阻害剤、抗血小板剤、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、およびそれら2つ以上の混合物の少なくとも1つを投与する段階をさらに含んでもよい。本発明のこの局面において、本発明の方法は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有しニトロソ化および/またはニトロシル化されているCOX-2選択的阻害剤を投与する段階、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されているC

10

20

30

40

50

COX-2選択的阻害剤とNOドナーとを投与する段階、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されているCOX-2選択的阻害剤と、少なくとも1つの3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)阻害剤、抗血小板剤、トロンピン阻害剤、もしくはトロンボキサン阻害剤とを投与する段階、または少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されているCOX-2選択的阻害剤と、NOドナーと、少なくとも1つの3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)阻害剤、抗血小板剤、トロンピン阻害剤もしくはトロンボキサン阻害剤とを投与する段階を伴ってもよい。少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有するCOX-2阻害剤、酸化窒素ドナー、および/または3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)阻害剤、抗血小板剤、トロンピン阻害剤、またはトロンボキサン阻害剤は別個に投与しても、1つまたは複数の薬学的に許容される担体中の同一組成物の要素として投与してもよい。

10

【0011】

さらに別の局面において、本発明は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し任意で少なくとも1つのNO₂基および/または少なくとも1つのNO基で置換されている(すなわち、それぞれ、ニトロソ化および/またはニトロシル化されている)少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、任意で荷電種、すなわちニトロソニウム(NO⁺)もしくはニトロキシル(NO⁻)として、または中性種、酸化窒素(NO[•])として、酸化窒素を供与、転移、または放出する、および/または酸化窒素もしくはEDRFの内因性の産生をインビボにおいて刺激する、および/または酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物とを含むキットを提供する。キットは、例えば、ステロイド、非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、ロイコトリエンB₄(LTB₄)受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンA₄(LTA₄)加水分解酵素阻害剤、5-HT₂アゴニスト、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA(HMG CoA)阻害剤、H₂アンタゴニスト、抗腫瘍薬、抗血小板薬、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去薬、利尿薬、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、誘導性酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛薬、ヘリコバクター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤、またはそれら2つ以上の混合物等の少なくとも1つの治療薬をさらに含んでもよい。少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有するCOX-2選択的阻害剤、酸化窒素ドナーおよび/または治療薬はキット中の別個の要素であっても、1つまたは複数の薬学的に許容される担体中のキット中の組成物の形態で存在してもよい。

20

30

【0012】

発明の詳細な説明

本明細書において使用する以下の用語は、特に示さない限り、以下の意味を持つと理解される。

【0013】

「NSAID」とは、非ステロイド性抗炎症化合物または非ステロイド性抗炎症薬を指す。NSAIDは、プロスタグランジンの生合成を担当する酵素であるシクロオキシゲナーゼを阻害し、ある種のオータコイド阻害剤は、(シクロオキシゲナーゼ-1およびシクロオキシゲナーゼ-2を含むがこれらに限定されない)種々のアイソザイムのシクロオキシゲナーゼの阻害剤、ならびにシクロオキシゲナーゼおよびリポキシゲナーゼの両方の阻害剤を含む。

40

【0014】

「シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)選択的阻害剤」とは、シクロオキシゲナーゼ-1酵素よりもシクロオキシゲナーゼ-2酵素を選択的に阻害する化合物を指す。一つの態様において、本発明の化合物は、ヒト全血COX-2アッセイにおいてシクロオキシゲナーゼ-2 IC₅₀が約2 μM未満で、シクロオキシゲナーゼ-1 IC₅₀が約5 μMより多く(Brideauら、Inflamm Res., 45: 68-74 (1996)に記載のとおり)、またシクロオキシゲナーゼ-1阻害に対するシクロオキシゲナーゼ-2阻害の選択性の割合が少なくとも10、好ましくは少なくとも40である。別の態様において、本発明の化合物はシクロオキシゲナーゼ-1 IC₅₀が約1 μMより多く、好ましくは20 μMより多い。本発明の化合物は、リポキシゲナーゼ酵素も阻害することが

50

できる。このような選択性は、一般的なNSAIDに誘導される副作用の発現頻度を低下させることができることを示しうる。

【0015】

「親COX-2阻害剤」とは非ニトロソ化および/または非ニトロシル化COX-2阻害剤またはその薬学的に許容される塩、もしくはその薬学的に許容されるエステルを指す。「親COX-2阻害剤」には、本明細書に記載する方法によってニトロソ化および/またはニトロシル化される前の式(I)、(II)、および(III)の化合物が挙げられる。

【0016】

「治療薬」には、本明細書に記載する疾病を治療または予防するために利用できる任意の治療薬が挙げられる。「治療薬」には、例えばステロイド、非ステロイド性抗炎症化合物、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン_{B₄}受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン_{A₄}加水分解酵素阻害剤、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルルコエンザイムA阻害剤、H₂アンタゴニスト、抗腫瘍薬、抗血小板薬、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去薬、利尿薬、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、誘導性酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛薬、ヘリコバクター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤等が挙げられる。治療薬は、プロドラッグおよび対応するニトロソ化および/またはニトロシル化誘導体を含むが、これらに限定されない薬学的な誘導体を含む。酸化窒素ドナーは治療作用を有するが、酸化窒素ドナーは別に規定するので、「治療薬」という用語は本明細書に記載する酸化窒素ドナーを含まない。

10

【0017】

「循環器疾病または疾患」とは、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、アテローム発生、狭心症(特に、慢性的な安定狭心症)、虚血性疾患、急性心筋梗塞に関連するうっ血性心不全または肺浮腫、血栓症、高血圧(特に、心臓血管系の外科手術手順に関連する高血圧)における血圧の管理、血栓塞栓事象、血小板凝集、血小板接着、平滑筋細胞増殖、医療用具の使用に関連する血管合併症、医療用具の使用に関連する創傷、脳血管虚血事象等を含むが、これらに限定されない、当技術分野において公知の任意の循環器疾病または疾患を指す。医療用具の使用に関連する合併症は、血小板の沈着、活性化、血栓形成、または血小板および凝固タンパク質の消費の増加の結果として生じることがある。「循環器系疾病または疾患」の定義の範囲内であるこのような合併症には、例えば心筋梗塞、虚血性脳卒中、一過性虚血性脳卒中、血栓塞栓事象、肺血栓塞栓症、脳血栓塞栓症、血栓静脈炎、血小板減少症、出血性疾患および/または上記の疾患の結果として直接または間接的に生じる任意の他の合併症が挙げられる。

20

30

【0018】

「再狭窄」とは、例えば血管形成術、バルーン拡張、アテレクトミー、レーザーアブレーション治療、またはステントの挿入等の損傷によって生じる動脈への外傷による抹消動脈または冠動脈の閉塞を指す循環器系疾病または疾患である。再狭窄はまた、例えば移植手術、静脈移植、冠動脈バイパス手術、動脈内膜切除、心臓移植、バルーン血管形成、アテレクトミー、レーザーアブレーション、血管内ステント留置等の数多くの侵襲性手術技法によっても生じることがある。

【0019】

「アテローム性動脈硬化症」とは、通常は血流を調節する血管緊張を制御する動脈壁の正常な血管平滑筋細胞の一部が性質を変化させて「癌様の」挙動を発生する慢性血管損傷の一形態である。これらの血管平滑筋細胞は異常に増殖するようになり、増殖因子、組織分解酵素、および他のタンパク質等の物質を分泌して、内側の血管内皮構造に侵入させて拡散させ、血流を遮断し、局所的な血液凝固によって完全に遮断されることをその血管に異常に生じやすくし、その動脈が担当している組織の死を生じる。アテローム硬化性循環器疾患、冠動脈性心疾患(冠動脈疾患または虚血性心疾患としても公知)、脳血管疾患、および抹消血管疾患は全てアテローム性動脈硬化症の共通の発現であり、従って「アテローム性動脈硬化症」および「アテローム硬化性疾患」という用語に含まれる。

40

【0020】

50

「循環器系プロファイルの改善」とは、IIC事象のリスクの低下、アテローム性動脈硬化症発症、およびアテローム硬化性疾患のリスクの低下、ならびに親COX-2阻害剤の血小板凝集の阻害をいい、これらを含む。

【0021】

「血栓塞栓事象」には、虚血性脳卒中、一過性虚血性脳卒中、心筋梗塞、狭心症、血栓症、血栓塞栓症、血栓性閉塞および再閉塞、急性血管事象、再狭窄、一過性虚血性発作、ならびに初回および二次的血栓性脳卒中(thrombotic stroke)が挙げられるが、これらに限定されない。血栓塞栓事象を発症するリスクにある患者には、虚血性脳卒中、一過性虚血性脳卒中、心筋梗塞を発症した経験のある、血栓塞栓性疾患の家族歴または遺伝的素因を有する者、不安定狭心症または慢性的な安定狭心症を有する者、ならびに糖尿病患者および関節リウマチ患者を含む、プロスタサイクリン/トロンボキサンA₂ホメオスタシスが変更されているまたは正常なトロンボキサンA₂レベルより高く、血栓塞栓症のリスクが増加している患者を挙げることができる。

10

【0022】

「トロンボキサン阻害剤」とは、トロンボキサン合成を可逆的または非可逆的に阻害する任意の化合物をいい、いわゆるトロンボキサンA₂受容体アンタゴニスト、トロンボキサンA₂アンタゴニスト、トロンボキサンA₂/プロスタグランジンエンドペルオキシドアンタゴニスト、トロンボキサン受容体(TP)アンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、トロンボキサンシンターゼ阻害剤、ならびにトロンボキサンシンターゼ阻害剤とトロンボキサン受容体アンタゴニストとのデュアル作用型(dual acting)である化合物を含む。好ましいトロンボキサン阻害剤の特徴は、トロンボキサンA₂形成の抑制(トロンボキサンシンターゼ阻害剤)、ならびに/または血小板および血管壁におけるトロンボキサンA₂およびプロスタグランジンH₂の遮断(トロンボキサン受容体アンタゴニスト)を含むべきである。それらの影響は血小板の活性化を遮断し、従って血小板機能を遮断するべきである。

20

【0023】

「トロンボキサンA₂受容体アンタゴニスト」とは、任意のトロンボキサンA₂受容体の活性化を可逆的または非可逆的に遮断する任意の化合物を指す。

【0024】

「トロンボキサンシンターゼ阻害剤」とは、トロンボキサン合成酵素を可逆的または非可逆的に阻害し、それによってトロンボキサンA₂形成を減少させる任意の化合物を指す。トロンボキサンシンターゼ阻害剤はまた、プロスタサイクリンおよびプロスタグランジンD₂を含む抗凝集性のプロスタグランジンの合成を増加させる場合もある。トロンボキサンA₂受容体アンタゴニストおよびトロンボキサンシンターゼ阻害剤は、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、Tai、Methods of Enzymology, Vol.86,110-113 (1982); Hall、Medicinal Research Reviews, 11: 503-579 (1991)およびColemanら、Pharmacol Rev., 46: 205-229 (1994)、ならびにそこに記載されている参照文献に記載されているアッセイを使用して同定することができる。

30

【0025】

「トロンボキサン受容体アンタゴニストとトロンボキサンシンターゼ阻害剤とのデュアル作用型」とは、トロンボキサンA₂受容体アンタゴニストおよびトロンボキサンシンターゼ阻害剤として同時に作用する任意の化合物を指す。

40

【0026】

「トロンビン阻害剤」とは、フィブリノーゲンのフィブリンへの触媒的変換、第V因子から第Va因子への活性化、第VIII因子から第VIIIa因子への活性化、第XIII因子から第XIIIa因子への活性化、および血小板の活性化を含む、トロンビンの加水分解作用を阻害する化合物をいい、そのような化合物を含む。トロンビン阻害剤は、Lewisら、Thrombosis Research, 70:173-190 (1993)に記載されているアッセイを使用して同定することができる。

【0027】

「血小板凝集」とは、1つまたは複数の血小板が互いに結合することを指す。血小板凝

50

集は、通常全身性のアテローム性動脈硬化症に関連して言われ、医学的な手技中の物理的な損傷の結果として障害を生じた血管系への血小板の接着に関しては言わない。血小板凝集は、リガンドとその特異的な血小板表面受容体との相互作用に依存する血小板の活性化を必要とする。

【0028】

「血小板の活性化」とは、細胞の形態(形状)の変化、細胞表面タンパク質の発現(例えば、IIb/IIIa受容体複合体、GPIb表面タンパク質の損失)および血小板由来因子(例えば、セロトニン、増殖因子)の分泌を指す。

【0029】

「患者」とは、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトをいい、男性および女性、ならびに小児および成人を含む。 10

【0030】

「治療的に有効な量」とは、意図された目的を達成するのに有効な化合物および/または組成物の量を指す。

【0031】

「経皮的」とは、皮膚を介して血流中に化合物を流入させることによる化合物の送達を指す。

【0032】

「経粘膜」とは、粘膜組織を介して血流中に化合物を流入させることによる化合物の送達を指す。 20

【0033】

「透過性の増加」または「浸透性の増加」とは、化合物が皮膚または粘膜組織を浸透する速度が増加するように、選択した薬学的に活性な化合物に対する皮膚または粘膜組織での透過性の増加を指す。

【0034】

「担体」または「賦形剤」は、化合物の投与に好適な担体物質をいい、無毒性で、組成物の任意の成分と有害となるように相互作用しない、例えば、任意の液体、ゲル、溶媒、希釈液、溶解剤等の当技術分野において公知の任意のこのような物質を含む。

【0035】

「酸化窒素付加物」または「NO付加物」とは、一酸化窒素種の生物活性が意図された作用部位において発現されるように、生理的条件下において、一酸化窒素の3つの酸化還元型(NO^+ 、 NO^- 、 $\text{NO}\cdot$)のいずれかを供与、放出、および/または直接または間接的に転移することができる化合物および官能基を指す。 30

【0036】

「酸化窒素の放出」または「酸化窒素の供与」とは、一酸化窒素種の生物活性が意図された作用部位において発現されるように、一酸化窒素の3つの酸化還元型(NO^+ 、 NO^- 、 $\text{NO}\cdot$)のいずれかを供与、放出、および/または直接または間接的に転移する方法を指す。

【0037】

「酸化窒素ドナー」または「NOドナー」とは、一酸化窒素種を供与、放出、および/または直接または間接的に転移する、および/または酸化窒素または内皮由来の弛緩因子(EDRF)の内因性の産生をインピボにおいて刺激する、および/または酸化窒素またはEDRFの内因的レベルをインピボにおいて上昇させる化合物を指す。「NOドナー」はまた、酸化窒素シンターゼの基質である化合物も含む。 40

【0038】

「アルキル」とは、本明細書において規定する、低級アルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、架橋シクロアルキル基、シクロアルキル基、または複素環を指す。アルキル基はまた、例えばシクロアルキルアルキル基または複素環アルキル基等の1つまたは複数のラジカル種を含んでもよい。

【0039】

「低級アルキル」とは、炭素原子数1~約10(好ましくは、炭素原子数1~約8、さらに好 50

ましくは炭素原子数1~約6)の分岐鎖状または直鎖状非環式アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、イソ-アミル、ヘキシル、オクチル等が挙げられる。

【0040】

「置換低級アルキル」とは、1つまたは複数の水素原子が1つまたは複数の R^{100} 基(式中、各 R^{100} は、独立に、本明細書において規定する、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシル、カルボキサミド、ハロ、シアノ、またはアミノ基である)で置換されている、本明細書において規定する低級アルキル基を指す。

【0041】

「ハロアルキル」とは、本明細書において規定する1つまたは複数のハロゲンが付加する、本明細書において規定する低級アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、架橋シクロアルキル基、シクロアルキル基、または複素環を指す。例示的なハロアルキル基には、トリフルオロメチル、クロロメチル、2-プロモブチル、1-プロモ-2-クロロ-ペンチル等が挙げられる。

10

【0042】

「アルケニル」とは、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を含んでもよい分岐鎖状または直鎖状 $C_2 \sim C_{10}$ 炭化水素(好ましくは $C_2 \sim C_8$ 炭化水素、さらに好ましくは $C_2 \sim C_6$ 炭化水素)を指す。例示的なアルケニル基には、プロピレニル、ブテン-1-イル、イソブテニル、ペンテン-1-イル、2,2-メチルブテン-1-イル、3-メチルブテン-1-イル、ヘキサン-1-イル、ヘプテン-1-イル、オクテン-1-イル等が挙げられる。

20

【0043】

「低級アルケニル」とは、炭素-炭素二重結合を1つまたは2つ含んでもよい分岐鎖状または直鎖状 $C_2 \sim C_4$ 炭化水素を指す。

【0044】

「置換アルケニル」とは、1つまたは複数の水素原子が1つまたは複数の R^{100} 基(式中、各 R^{100} は、独立に本明細書において規定する、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシル、カルボキサミド、ハロ、シアノ、アミノ基である)で置換されている、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を含んでもよい分岐鎖状または直鎖状 $C_2 \sim C_{10}$ 炭化水素(好ましくは $C_2 \sim C_8$ 炭化水素、さらに好ましくは $C_2 \sim C_6$ 炭化水素)を指す。

30

【0045】

「アルキニル」とは、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を含んでもよい不飽和非環式 $C_2 \sim C_{10}$ 炭化水素(好ましくは $C_2 \sim C_8$ 炭化水素、さらに好ましくは $C_2 \sim C_6$ 炭化水素)を指す。例示的なアルキニルには、エチニル、プロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチル-1-イル、ペンチル-2-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシル-1-イル、ヘキシル-2-イル、ヘキシル-3-イル、3,3-ジメチル-ブチン-1-イル等が挙げられる。

【0046】

「架橋シクロアルキル」とは、2つ以上のシクロアルキル基、複素環基または隣接もしくは非隣接原子を介して融合されるその組み合わせを指す。架橋シクロアルキル基は、独立にアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロ、カルボキシル、アルキルカルボン酸、アリール、アミジル、エステル、アルキルカルボン酸エステル、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、オキソおよびニトロから選択される1つ、2つまたは3つの置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。例示的な架橋シクロアルキル基にはアダマンチル、デカヒドロナフチル、キノクリジル(quinuclidyl)、2,6-ジオキサビシクロ(3.3.0)オクタン、7-オキサビシクロ(2.2.1)ヘプチル、8-アザビシクロ(3,2,1)オクト-2-エニル等が挙げられる。

40

【0047】

「シクロアルキル」とは、炭素原子数約3~約10の飽和または不飽和の環式炭化水素を指す。シクロアルキル基は、独立にアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アリー

50

ル、アミジル、エステル、ヒドロキシ、ハロ、カルボキシル、アルキルカルボン酸、アルキルカルボン酸エステル、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、オキソ、アルキルスルフィニル、およびニトロから選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されていなくても置換されていてもよい。例示的なシクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタ-1,3-ジエニル等が挙げられる。

【0048】

「複素環または複素環基」とは、1~約4の炭素原子が1つまたは複数の窒素、酸素、および/または硫黄原子で置換されている、炭素原子数約2~約10(好ましくは炭素原子数約4~約6)の飽和または不飽和の環式炭化水素基を指す。硫黄はチオ、スルフィニル、またはスルホン酸化状態であってもよい。複素環または複素環基は、芳香族炭化水素基と融合してもよい。複素環基は、独立にアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルチオ、アリーロキシ、アリーロチオ、アリールアルキル、ヒドロキシ、オキソ、チアール、ハロ、カルボキシル、カルボン酸エステル、アルキルカルボン酸、アルキルカルボン酸エステル、アリール、アリールカルボン酸、アリールカルボン酸エステル、アミジル、エステル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルフィニル、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、スルホン酸、スルホン酸エステル、スルホンアミド、およびニトロから選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されていなくても置換されていてもよい。例示的な複素環基には、ピロリル、フリル、チエニル、3-ピロリニル、4,5,6-トリヒドロ-2H-ピラニル、ピリジニル、1,4-ジヒドロピリジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、インドリル、チオフェニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、ピロリニル、ピロリンジニル、オキサゾリジニル(oxazolindinyl)、1,3-ジオキサラニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル(imidazolindinyl)、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ピペリジニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、チオモルホリニル、ピラジニル、ピペラジニル、1,3,5-トリアジニル、1,3,5-トリチアニル、ベンゾ(b)チオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリニル、キノリニル等が挙げられる。

【0049】

「複素環化合物」とは、少なくとも1つのアリールまたは複素環を含む単環式および多環式化合物を指す。

【0050】

「アリール」とは、1つまたは2つの芳香環を含む単環系、二環系、炭素環系または複素環系を指す。例示的なアリール基には、フェニル、ピリジル、ナフチル、キノイル(quinoyl)、テトラヒドロナフチル、フラニル、インダニル、インデニル、インドイル(indoyl)等が挙げられる。アリール基は(二環式アリール基を含む)、独立にアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、ハロ、シアノ、アルキルスルフィニル、ヒドロキシ、カルボキシル、カルボン酸エステル、アルキルカルボン酸、アルキルカルボン酸エステル、アリール、アリールカルボン酸、アリールカルボン酸エステル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アミジル、エステル、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、カルボニル、スルホン酸、スルホン酸エステル、スルホンアミド、およびニトロから選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されていなくても置換されていてもよい。例示的な置換アリール基には、テトラフルオロフェニル、ペンタフルオロフェニル、スルホンアミド、アルキルスルホニル、アリールスルホニル等が挙げられる。

【0051】

「シクロアルケニル」とは、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を含んでもよい不飽和環式 $C_2 \sim C_{10}$ 炭化水素(好ましくは $C_2 \sim C_8$ 炭化水素、さらに好ましくは $C_2 \sim C_6$ 炭化水素)を指す。

10

20

30

40

50

【0052】

「アルキルアリール」とは、本明細書において規定するアリール基が付加されている本明細書において規定するアルキルを指す。例示的なアルキルアリール基には、ベンジル、フェニルエチル、ヒドロキシベンジル、フルオロベンジル、フルオロフェニルエチル等が挙げられる。

【0053】

「アリールアルキル」とは、本明細書において規定するアルキル基に結合している本明細書において規定するアリール基を指す。例示的なアリールアルキル基には、ベンジル、フェニルエチル、4-ヒドロキシベンジル、3-フルオロベンジル、2-フルオロフェニルエチル等が挙げられる。

10

【0054】

「アリールアルケニル」とは、本明細書において規定するアルケニル基に結合している本明細書において規定するアリール基を指す。例示的なアリールアルケニル基には、スチリル、プロペニルフェニル等が挙げられる。

【0055】

「シクロアルキルアルキル」とは、本明細書において規定するアルキル基に結合している本明細書において規定するシクロアルキル基を指す。

【0056】

「シクロアルキルアルコキシ」とは、本明細書において規定するアルコキシに結合している本明細書において規定するシクロアルキル基を指す。

20

【0057】

「シクロアルキルアルキルチオ」とは、本明細書において規定するアルキルチオに結合している本明細書において規定するシクロアルキル基を指す。

【0058】

「複素環アルキル」とは、本明細書において規定するアルキル基に結合している本明細書において規定する複素環基を指す。

【0059】

「アリール複素環」とは、本明細書において規定するアリール環を含む二環式または三環式環が、アリール環の2つの隣接炭素原子を介して、本明細書において規定する複素環に付加しているものを指す。例示的なアリール複素環には、ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラ-ヒドロキノリン等が挙げられる。

30

【0060】

「アルキル複素環」は、本明細書で定義するアルキル基に、本明細書で定義する複素環基が結合したものをいう。例示的なアルキル複素環基には、2-ピリジルメチル、1-メチルピペリジン-2-オン-3-メチル等が挙げられる。

【0061】

「アルコキシ」とは、 $R_{50}O$ - (式中、 R_{50} は、本明細書において規定するアルキル基(好ましくは、本明細書において規定する低級アルキル基またはハロアルキル基)である)を指す。例示的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、*t*-ブトキシ、シクロペンチルオキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

40

【0062】

「アリールオキシ」とは、 $R_{55}O$ - (式中、 R_{55} は、本明細書において規定するアリール基である)を指す。例示的なアリールオキシ基には、ナフチルオキシ、キノリルオキシ、イソキノリジニルオキシ等が挙げられる。

【0063】

「アルキルチオ」とは、 $R_{50}S$ - (式中、 R_{50} は、本明細書において規定するアルキル基である)を指す。

【0064】

「低級アルキルチオ」とは、本明細書において規定するチオ基に付加している本明細書において規定する低級アルキル基を指す。

50

【0065】

「アリアルコキシ」または「アルコシリアル」とは、本明細書において規定するアリアル基が付加している本明細書において規定するアルコキシ基を指す。例示的なアリアルコキシ基には、ベンジルオキシ、フェニルエトキシ、クロロフェニルエトキシ等が挙げられる。

【0066】

「アルコシアルキル」とは、本明細書において規定するアルキル基に付加している本明細書において規定するアルコキシ基を指す。例示的なアルコシアルキル基には、メトキシメチル、メトキシエチル、イソプロポキシメチル等が挙げられる。

【0067】

「アルコシハロアルキル」とは、本明細書において規定するハロアルキルに付加している本明細書において規定するアルコキシ基を指す。例示的なアルコシハロアルキル基には、4-メトキシ-2-クロロブチル等が挙げられる。

10

【0068】

「シクロアルコキシ」とは、 $R_{5.4}O$ - (式中、 $R_{5.4}$ は、本明細書において規定するシクロアルキル基または架橋シクロアルキル基である)を指す。例示的なシクロアルコキシ基には、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

【0069】

「シクロアルキルチオ」とは、 $R_{5.4}S$ - (式中、 $R_{5.4}$ は、本明細書において規定するシクロアルキル基または架橋シクロアルキル基である)を指す。例示的なシクロアルキルチオ基には、シクロプロピルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

20

【0070】

「ハロアルコキシ」とは、1つまたは複数のアルコキシ基の水素原子が、本明細書において規定するハロゲンで置換されている、本明細書において規定するアルコキシ基を指す。例示的なハロアルコキシ基には、1,1,1-トリクロロエトキシ、2-ブロモプトキシ等が挙げられる。

【0071】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ を指す。

【0072】

「オキシ」とは、 $=O$ を指す。

30

【0073】

「オキシ」とは、 $-O^-R_{7.7}^+$ (式中、 $R_{7.7}$ は、有機または無機陽イオンである)を指す。

【0074】

「オキシム」とは、 $=N-OR_{8.1}$ (式中、 $R_{8.1}$ は、水素、アルキル基、アリアル基、アルキルスルホニル基、アリアルスルホニル基、カルボン酸エステル、アルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基、カルボキサミド基、アルコシアルキル基、またはアルコシリアル基である)を指す。

【0075】

「ヒドラゾン」とは、 $=N-N(R_{8.1})(R'_{8.1})$ (式中、 $R'_{8.1}$ は、独立に本明細書において規定される $R_{8.1}$ から選択される)を指す。

40

【0076】

「有機陽イオン」とは、正に荷電した有機イオンを指す。例示的な有機陽イオンには、アルキル置換アンモニウム陽イオン等が挙げられる。

【0077】

「無機陽イオン」とは、正に荷電した金属イオンを指す。例示的な無機陽イオンには、例えばナトリウム、カリウム等のI族金属の陽イオンが挙げられる。

【0078】

「ヒドロシアルキル」とは、本明細書において規定するアルキル基に付加している本明細書において規定するヒドロキシ基を指す。

50

- 【0079】
「硝酸塩」とは、 $-O-NO_2$ を指す。
- 【0080】
「亜硝酸塩」とは、 $-O-NO$ を指す。
- 【0081】
「チオ硝酸塩」とは、 $-S-NO_2$ を指す。
- 【0082】
「チオ亜硝酸塩」および「ニトロソチオール」とは、 $-S-NO$ を指す。
- 【0083】
「ニトロ」とは、 $-NO_2$ 基を指し「ニトロソ化」とは、それによって置換されている化合物を指す。 10
- 【0084】
「ニトロソ」とは、 $-NO$ 基を指し「ニトロシル化」とは、それによって置換されている化合物を指す。
- 【0085】
「ニトリル」および「シアノ」とは、 $-CN$ を指す。
- 【0086】
「ハロゲン」または「ハロ」とは、ヨウ素(I)、臭素(Br)、塩素(Cl)、および/またはフッ素(F)を指す。
- 【0087】
「アミノ」とは、本明細書において規定する $-NH_2$ 、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、または複素環を指す。 20
- 【0088】
「アルキルアミノ」とは、 $R_{50}NH-$ (式中、 R_{50} は、本明細書において規定するアルキル基である)を指す。例示的なアルキルアミノ基には、メチルアミノ、エチルアミノ、ブチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等が挙げられる。
- 【0089】
「アリールアミノ」とは、 $R_{55}NH-$ (式中、 R_{55} は、本明細書において規定するアリール基である)を指す。 30
- 【0090】
「ジアルキルアミノ」とは、 $R_{52}R_{53}N-$ (式中、 R_{52} および R_{53} は、各々独立に、本明細書において規定するアルキル基である)を指す。例示的なジアルキルアミノ基には、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロパルギルアミノ(propargylamino)等が挙げられる。
- 【0091】
「ジアリールアミノ」とは、 $R_{55}R_{60}N-$ (式中、 R_{55} および R_{60} は、各々独立に本明細書において規定するアリール基である)を指す。
- 【0092】
「アルキルアリールアミノまたはアリールアルキルアミノ」とは、 $R_{52}R_{55}N-$ (式中、 R_{52} は、本明細書において規定するアルキル基であり、 R_{55} は、本明細書において規定するアリール基である)を指す。 40
- 【0093】
「アルキルアリールアルキルアミノ」とは、 $R_{52}R_{79}N-$ (式中、 R_{52} は、本明細書において規定するアルキル基であり、 R_{79} は、本明細書において規定するアリールアルキル基である)を指す。
- 【0094】
「アルキルシクロアルキルアミノ」とは、 $R_{52}R_{80}N-$ (式中、 R_{52} は、本明細書において規定するアルキル基であり、 R_{80} は、本明細書において規定するシクロアルキル基である)を指す。 50

【0095】

「アミノアルキル」とは、本明細書において規定するアルキルに付加している本明細書において規定するアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、または複素環を指す。例示的なアミノアルキル基には、ジメチルアミノプロピル、ジフェニルアミノシクロペンチル、メチルアミノメチル等が挙げられる。

【0096】

「アミノアリール」とは、アルキルアミノ基、アリールアミノ基またはアリールアルキルアミノ基に付加しているアリール基を指す。例示的なアミノアリール基には、アニリノ、N-メチルアニリノ、N-ベンジルアニリノ等が挙げられる。

10

【0097】

「チオ」とは、-S-を指す。

【0098】

「スルフィニル」とは、-S(O)-を指す。

【0099】

「メタンチアール(methanthial)とは、-C(S)-を指す。

【0100】

「チアール」とは、=Sを指す。

【0101】

「スルホニル」とは、-S(O)₂-を指す。

20

【0102】

「スルホン酸」とは、-S(O)₂OR₇₆(式中、R₇₆は、本明細書において規定する水素、有機陽イオンまたは無機陽イオンである)を指す。

【0103】

「アルキルスルホン酸」とは、本明細書において規定するアルキル基に付加している本明細書において規定するスルホン酸基を指す。

【0104】

「アリールスルホン酸」とは、本明細書において規定するアリール基に付加している本明細書において規定するスルホン酸基を指す。

【0105】

「スルホン酸エステル」とは、-S(O)₂OR₅₈(式中、R₅₈は、本明細書において規定するアルキル基、アリール基、またはアリール複素環である)を指す。

30

【0106】

「スルホンアミド」とは、-S(O)₂-N(R₅₁)(R₅₇)(式中、R₅₁およびR₅₇は、各々独立に本明細書において規定する水素原子、アルキル基、アリール基、もしくはアリール複素環であるか、またはR₅₁およびR₅₇は、一体として本明細書において規定する複素環、シクロアルキル基、もしくは架橋シクロアルキル基である)を指す。

【0107】

「アルキルスルホンアミド」とは、本明細書において規定するアルキル基に付加されている本明細書において規定するスルホンアミド基を指す。

40

【0108】

「アリールスルホンアミド」とは、本明細書において規定するアリール基に付加している本明細書において規定するスルホンアミド基を指す。

【0109】

「アルキルチオ」とは、R₅₀S-(式中、R₅₀は、本明細書において規定するアルキル基(好ましくは、本明細書において規定する低級アルキル基)である)を指す。

【0110】

「アリールチオ」とは、R₅₅S-(式中、R₅₅は、本明細書において規定するアリール基である)を指す。

【0111】

50

「アリアルアルキルチオ」とは、本明細書において規定するアルキルチオ基に付加している本明細書において規定するアリアル基を指す。

【0112】

「アルキルスルフィニル」とは、 $R_{50}-S(O)-($ 式中、 R_{50} は、本明細書において規定するアルキル基である)を指す。

【0113】

「アルキルスルホニル」とは、 $R_{50}-S(O)_2-($ 式中、 R_{50} は、本明細書において規定するアルキル基である)を指す。

【0114】

「アルキルスルホニルオキシ」とは、 $R_{50}-S(O)_2-O-($ 式中、 R_{50} は、本明細書において規定するアルキル基である)を指す。 10

【0115】

「アリアルスルフィニル」とは、 $R_{55}-S(O)-($ 式中、 R_{55} は、本明細書において規定するアリアル基である)を指す。

【0116】

「アリアルスルホニル」とは、 $R_{55}-S(O)_2-($ 式中、 R_{55} は、本明細書において規定するアリアル基である)を指す。

【0117】

「アリアルスルホニルオキシ」とは、 $R_{55}-S(O)_2-O-($ 式中、 R_{55} は、本明細書において規定するアリアル基である)を指す。 20

【0118】

「アミジル」とは、 $R_{51}C(O)N(R_{57})-($ 式中、 R_{51} および R_{57} は、各々独立に本明細書において規定する水素原子、アルキル基、アリアル基、またはアリアル複素環である)を指す。

【0119】

「エステル」とは、 $R_{51}C(O)O-($ 式中、 R_{51} は、本明細書において規定する水素原子、アルキル基、アリアル基またはアリアル複素環である)を指す。

【0120】

「カルバモイル」とは、 $-O-C(O)N(R_{51})(R_{57})-($ 式中、 R_{51} および R_{57} は、各々独立に本明細書において規定する水素原子、アルキル基、アリアル基、もしくはアリアル複素環であるか、または R_{51} および R_{57} は一体として、本明細書において規定する複素環、シクロアルキル基、もしくは架橋シクロアルキルである)を指す。 30

【0121】

「カルボキシル」とは、 $-C(O)OR_{76}$ (式中、 R_{76} は、本明細書において規定する水素、有機陽イオン、または無機陽イオンである)を指す。

【0122】

「カルボニル」とは、 $-C(O)-$ を指す。

【0123】

「アルキルカルボニル」とは、 $R_{52}-C(O)-($ 式中、 R_{52} は、本明細書において規定するアルキル基である)を指す。 40

【0124】

「アリアルカルボニル」とは、 $R_{55}-C(O)-($ 式中、 R_{55} は、本明細書において規定するアリアル基である)を指す。

【0125】

「アリアルアルキルカルボニル」とは、 $R_{55}-R_{52}-C(O)-($ 式中、 R_{55} は、本明細書において規定するアリアル基であり、 R_{52} は、本明細書において規定するアルキル基である)を指す。

【0126】

「アルキルアリアルカルボニル」とは、 $R_{52}-R_{55}-C(O)-($ 式中、 R_{55} は、本明細書において規定するアリアル基であり、 R_{52} は、本明細書において規定するアルキル基である)を指す。 50

す。

【0127】

「複素環アルキルカルボニル」とは、 $R_{78}C(O)$ - (式中、 R_{78} は、本明細書において規定する複素環アルキル基である)を指す。

【0128】

「カルボン酸エステル」とは、 $-C(O)OR_{58}$ (式中、 R_{58} は、本明細書において規定するアルキル基、アリール基またはアリール複素環基である)を指す。

【0129】

「アルキルカルボン酸」および「アルキルカルボキシル」とは、本明細書において規定するカルボキシル基に付加している本明細書において規定するアルキルを指す。

10

【0130】

「アルキルカルボン酸エステル」とは、本明細書において規定するカルボン酸エステル基に付加している本明細書において規定するアルキルを指す。

【0131】

「アリールカルボン酸」とは、本明細書において規定するカルボキシル基に付加している本明細書において規定するアリール基を指す。

【0132】

「アリールカルボン酸エステル」および「アリールカルボキシル」とは、本明細書において規定するカルボン酸エステル基に付加している本明細書において規定するアリール基を指す。

20

【0133】

「カルボキサミド」とは、 $-C(O)N(R_{51})(R_{57})$ (式中、 R_{51} および R_{57} は、各々独立に本明細書において規定する水素原子、アルキル基、アリール基、もしくはアリール複素環であるか、または R_{51} および R_{57} は一体として、本明細書において規定する複素環、シクロアルキル基、もしくは架橋シクロアルキルである)を指す。

【0134】

「アルキルカルボキサミド」とは、本明細書において規定するカルボキサミド基に付加している本明細書において規定するアルキルを指す。

【0135】

「アリールカルボキサミド」とは、本明細書において規定するカルボキサミド基に付加している本明細書において規定するアリール基を指す。

30

【0136】

「尿素」とは、 $-N(R_{59})-C(O)N(R_{51})(R_{57})$ (式中、 R_{51} 、 R_{57} 、および R_{59} は、各々独立に本明細書において規定する水素原子、アルキル基、アリール基、もしくはアリール複素環であるか、または R_{51} および R_{57} は一体として、本明細書において規定する複素環、シクロアルキル基、もしくは架橋シクロアルキルである)を指す。

【0137】

「ホスホリル」とは、 $-P(R_{70})(R_{71})(R_{72})$ (式中、 R_{70} は、孤立電子対、チアール、またはオキシであり、 R_{71} および R_{72} は、各々独立に、本明細書において規定する共有結合、水素、低級アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、オキシ、またはアリールである)を指す。

40

【0138】

酸化窒素種をインビボにおいて供与、転移、または放出する化合物は、広域的な利点および用途を有すると認識されている。本発明は、このような化合物単独および1つまたは複数のCOX-2阻害剤と併用した場合の予期しなかった影響の発見に基づいている。炎症、疼痛、および発熱の治療もしくは予防;消化管障害の治療および/またはCOX-2阻害剤の消化管特性の改善;創傷治癒の促進;ならびに腎および/または呼吸毒性およびシクロオキシゲナーゼ-2媒介性疾患の治療および/または予防は、本発明のCOX-2阻害剤を使用することによって、またはCOX-2阻害剤を酸化窒素を供与、放出、もしくは転移する、および/またはNOおよび/またはEDRFの内因的な産生をインビボにおいて刺激する、および/または酸化

50

窒素シターゼの基質である1つまたは複数の化合物、および任意で1つまたは複数の治療薬を併用使用することによって達成することができる。

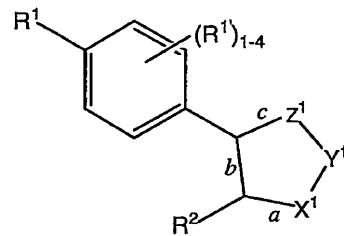
【0139】

任意でニトロソ化および/またはニトロシル化されていてもよいCOX-2選択的阻害剤は、単独使用または酸化窒素を供与、放出、もしくは転移する、および/またはNOおよび/またはEDRFの内因的な産生をインビボにおいて刺激する、および/または酸化窒素シターゼの基質である1つまたは複数の化合物、および/または例えばステロイド、非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、ロイコトリエンB₄(LTB₄)受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンA₄(LTA₄)加水分解酵素阻害剤、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA(HMG CoA)阻害剤、H₂アンタゴニスト、抗腫瘍薬、抗血小板薬、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去薬、利尿薬、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、誘導性酸化窒素シターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛薬、ヘリコバクター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤、およびそれら2つ以上の混合物等の1つまたは複数の治療薬と併用使用することができる。本発明のこれらの新規化合物および新規組成物は本明細書においてさらに詳細に記載される。

10

【0140】

一態様において、本発明は、式(I)のCOX-2阻害剤およびそれらの薬学的に許容される塩を記載する：



20

I

(式中、

辺bが二重結合であり、辺aおよびcが単結合である場合には、-X¹-Y¹-Z¹-は、

30

- (a) $-\text{CR}^4(\text{R}^5)-\text{CR}^5(\text{R}^{5'})-\text{CR}^4(\text{R}^5)-;$
 (b) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^{4'})-\text{CR}^5(\text{R}^{5'})-;$
 (c) $-\text{CR}^4(\text{R}^{4'})-\text{CR}^5(\text{R}^{5'})-\text{C}(\text{O})-;$
 (d) $-(\text{CR}^5(\text{R}^{5'}))_k-\text{O}-\text{C}(\text{O})-;$
 (e) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^5(\text{R}^{5'}))_k-;$
 (f) $-\text{CR}^4(\text{R}^{4'})-\text{NR}^3-\text{CR}^5(\text{R}^{5'})-;$
 (g) $-\text{CR}^5(\text{R}^{5'})-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})-;$
 (h) $-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-\text{S}-;$
 (i) $-\text{S}-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-;$
 (j) $-\text{S}-\text{N}=\text{CR}^4-;$
 (k) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{S}-;$
 (l) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{O}-;$
 (m) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{N}-;$
 (n) $-\text{NR}^3-\text{CR}^4=\text{N}-;$
 (o) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{S}-;$
 (p) $-\text{S}-\text{CR}^4=\text{N}-;$
 (q) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-\text{CR}^5(\text{R}^{5'})-;$
 (r) $-\text{R}^3\text{N}-\text{CR}^5=\text{C R}^{5'}-;$
 (s) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{NR}^3-;$
 (t) $-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^4-;$
 (u) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{O}-;$
 (v) $-\text{N}=\text{N}-\text{S}-;$
 (w) $-\text{S}-\text{N}=\text{N}-;$
 (x) $-\text{R}^3\text{N}-\text{CR}^4=\text{N}-;$
 (y) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{NR}^3-;$
 (z) $-\text{R}^3\text{N}-\text{N}=\text{N}-;$
 (aa) $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-;$

10

20

30

- (bb) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)\text{-O-CR}^5(\text{R}^5)\text{-}$;
(cc) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)\text{-S-CR}^5(\text{R}^5)\text{-}$;
(dd) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)\text{-C(O)-CR}^5(\text{R}^5)\text{-}$;
(ee) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)\text{-CR}^5(\text{R}^5)\text{-C(S)-}$;
(ff) $-(\text{CR}^5(\text{R}^5))_k\text{-O-C(S)-}$;
(gg) $-\text{C(S)-O-(CR}^5(\text{R}^5))_k\text{-}$;
(hh) $-(\text{CR}^5(\text{R}^5))_k\text{-NR}^3\text{-C(S)-}$;
(ii) $-\text{C(S)-NR}^3\text{-(CR}^5(\text{R}^5))_k\text{-}$;
(jj) $-(\text{CR}^5(\text{R}^5))_k\text{-S-C(O)-}$;
(kk) $-\text{C(O)-S-(CR}^5(\text{R}^5))_k\text{-}$;
(ll) $-\text{O-CR}^4=\text{CR}^5\text{-}$;
(mm) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5\text{-O-}$;
(nn) $-\text{C(O)-NR}^3\text{-S-}$;
(oo) $-\text{S-NR}^3\text{-C(O)-}$;
(pp) $-\text{C(O)-NR}^3\text{-O-}$;
(qq) $-\text{O-NR}^3\text{-C(O)-}$;
(rr) $-\text{NR}^3\text{-CR}^4=\text{CR}^5\text{-}$;
(ss) $-\text{CR}^4=\text{N-NR}^3\text{-}$;
(tt) $-\text{NR}^3\text{-N=CR}^4\text{-}$;
(uu) $-\text{C(O)-NR}^3\text{-NR}^3\text{-}$;
(vv) $-\text{NR}^3\text{-NR}^3\text{-C(O)-}$;
(ww) $-\text{C(O)-O-NR}^3\text{-}$;
(xx) $-\text{NR}^3\text{-O-C(O)-}$;
(yy) $-\text{CR}^4\text{R}^4\text{-CR}^5\text{R}^5\text{-}$;
(zz) $-\text{C(O)-CR}^4\text{R}^4\text{-}$;
(aaa) $-\text{CR}^4\text{R}^4\text{-C(O)-}$;
(bbb) $-\text{C(S)-CR}^4\text{R}^4\text{-}$;
(ccc) $-\text{CR}^4\text{R}^4\text{-C(S)-}$;
(ddd) $-\text{C(=NR}^3\text{)-CR}^4\text{R}^4\text{-}$;
(eee) $-\text{CR}^4\text{R}^4\text{-C(=NR}^3\text{)-}$;
(fff) $-\text{O-CR}^4\text{R}^4\text{-C(S)-}$; または
(ggg) $-\text{O-CR}^4\text{R}^4\text{-C(O)-}$;

であり、

辺 a および c が二重結合で、辺 b が単結合である場合には、 $-\text{X}^1\text{-Y}^{-1}\text{-Z}^1\text{-}$ は、

10

20

30

40

- (a) $=\text{CR}^4\text{-O-CR}^5=$;
 (b) $=\text{CR}^4\text{-NR}^3\text{-CR}^5=$;
 (c) $=\text{N-S-CR}^4=$;
 (d) $=\text{CR}^4\text{-S-N=}$;
 (e) $=\text{N-O-CR}^4=$;
 (f) $=\text{CR}^4\text{-O-N=}$;
 (g) $=\text{N-S-N=}$;
 (h) $=\text{N-O-N=}$;
 (i) $=\text{N-NR}^3\text{-CR}^4=$;
 (j) $=\text{CR}^4\text{-NR}^3\text{-N=}$;
 (k) $=\text{N-NR}^3\text{-N=}$;
 (l) $=\text{CR}^4\text{-S-CR}^5=$; または
 (m) $=\text{CR}^4\text{-CR}^4(\text{R}^4)\text{-CR}^5=$;

10

であり、

R^1 は、

- (a) $-\text{S(O)}_2\text{-CH}_3$;
 (b) $-\text{S(O)}_2\text{-NR}^8(\text{D}^1)$;
 (c) $-\text{S(O)}_2\text{-N(D}^1)\text{-C(O)-CF}_3$;
 (d) $-\text{S(O)-NH-NH(D}^1)$;
 (e) $-\text{S(O)-NH-N(D}^1)\text{-C(O)-CF}_3$;
 (f) $-\text{P(O)(CH}_3)\text{NH(D}^1)$;
 (g) $-\text{P(O)(CH}_3)_2$;
 (h) $-\text{C(S)-NH(D}^1)$;
 (i) $-\text{S(O)(NH)CH}_3$;
 (j) $-\text{P(O)(CH}_3)\text{OD}^1$; または
 (k) $-\text{P(O)(CH}_3)\text{NH(D}^1)$;

20

30

であり、

$\text{R}^{1'}$ は、各々独立に、

- (a) 水素、
 (b) ハロゲン、
 (c) メチル、または
 (d) CH_2OH であり、

R^2 は、

- (a) 低級アルキル、
 (b) シクロアルキル、
 (c) 一、二、または三置換フェニルまたはナフチル(ここで、置換基は、各々独立に、
 (1) 水素、
 (2) ハロ、
 (3) アルコキシ、
 (4) アルキルチオ、
 (5) CN、
 (6) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
 (7) 低級アルキル、

40

50

- (8) N_3 、
- (9) $-CO_2D^1$ 、
- (10) $-CO_2$ -低級アルキル、
- (11) $-(C(R^5)(R^6))_z-OD^1$ 、
- (12) $-(C(R^5)(R^6))_z-O$ -低級アルキル、
- (13) 低級アルキル- CO_2-R^5 、
- (14) $-OD^1$ 、
- (15) ハロアルコキシ、
- (16) アミノ、
- (17) ニトロ、
- (18) アルキルスルフィニル、または
- (19) ヘテロアリールである)、

10

(d) 一、二、または三置換ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは、S、O、もしくはNである1つのヘテロ原子および選択的に、1、2、もしくは3つの追加のN原子を有する原子数5の単環式の芳香環であるか、またはヘテロアリールは、Nである1つのヘテロ原子および選択的に、1、2、3、もしくは4つの追加のN原子を有する原子数6の単環であり、置換基は、各々独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) 低級アルキル、
- (4) アルコキシ、
- (5) アルキルチオ、
- (6) CN、
- (7) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (8) N_3 、
- (9) $-C(R^5)(R^6)-OD^1$ 、
- (10) $-C(R^5)(R^6)-O$ -低級アルキル、または
- (11) アルキルスルフィニルである)、

20

(e) (d)のベンゾ融合類似物を含むベンゾヘテロアリール、

- (f) $-NR^{10}R^{11}$ 、
- (g) $-SR^{11}$ 、
- (h) $-OR^{11}$ 、
- (i) $-R^{11}$ 、
- (j) アルケニル、
- (k) アルキニル、

30

(l) 未置換、一、二、三、または四置換シクロアルケニル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) ハロ、
- (2) アルコキシ、
- (3) アルキルチオ、
- (4) CN、
- (5) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (6) 低級アルキル、
- (7) N_3 、
- (8) $-CO_2D^1$ 、
- (9) $-CO_2$ -低級アルキル、
- (10) $-C(R^{12})(R^{13})-OD^1$ 、
- (11) $-C(R^{12})(R^{13})-O$ -低級アルキル、
- (12) 低級アルキル- CO_2-R^{12} 、
- (13) ベンジルオキシ、

40

50

- (14) -O-(低級アルキル)-CO₂R¹²、
 (15) -O-(低級アルキル)-NR¹²R¹³、または
 (16) アルキルスルフィニルである)、

(m) 5、6、または7員環の一、二、三、または四置換ヘテロシクロアルキル基またはベンゾ複素環(ここで、ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ複素環はO、S、またはNから選択される1または2つのヘテロ原子を含有し、選択的に、カルボニル基またはスルホニル基を含有し、置換基は、各々独立に、

- (1) ハロ、
 (2) 低級アルキル、
 (3) アルコキシ、
 (4) アルキルチオ、
 (5) CN、
 (6) ハロアルキル、好ましくはCF₃、
 (7) N₃、
 (8) -C(R¹²)(R¹³)-OD¹、
 (9) -C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキル、または
 (10) アルキルスルフィニルである)、

10

(n) スチリル、一または二置換スチリル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) ハロ、
 (2) アルコキシ、
 (3) アルキルチオ、
 (4) CN、
 (5) ハロアルキル、好ましくはCF₃、
 (6) 低級アルキル、
 (7) N₃、
 (8) -CO₂D¹、
 (9) -CO₂-低級アルキル、
 (10) -C(R¹²)(R¹³)-OD¹、
 (11) -C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキル、
 (12) 低級アルキル-CO₂-R¹²、
 (13) ベンジルオキシ、
 (14) -O-(低級アルキル)-CO₂R¹²、または
 (15) -O-(低級アルキル)-NR¹²R¹³である)、

20

30

(o) フェニルアセチレン、一または二置換フェニルアセチレン(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) ハロ、
 (2) アルコキシ、
 (3) アルキルチオ、
 (4) CN、
 (5) ハロアルキル、好ましくはCF₃、
 (6) 低級アルキル、
 (7) N₃、
 (8) -CO₂D¹、
 (9) -CO₂-低級アルキル、
 (10) -C(R¹²)(R¹³)-OD¹、
 (11) -C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキル、
 (12) 低級アルキル-CO₂-R¹²、
 (13) ベンジルオキシ、
 (14) -O-(低級アルキル)-CO₂R¹²、または
 (15) -O-(低級アルキル)-NR¹²R¹³である)、

40

50

(p)フルオロアルケニル、

(q)2、3、4、または5つのヘテロ原子を含む8、9、または10員環の一または二置換二環式ヘテロアリール(ここで、少なくとも1つのヘテロ原子は二環式ヘテロアリールの各環上に存在し、ヘテロ原子は、各々独立に、O、S、およびNであり、置換基は、各々独立に、

- (1)水素、
- (2)ハロ、
- (3)低級アルキル、
- (4)アルコキシ、
- (5)アルキルチオ、
- (6)CN、
- (7)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (8)N₃、
- (9)-C(R⁵)(R⁶)-OD¹、または
- (10)-C(R⁵)(R⁶)-O-低級アルキルである)、

10

(r)K、

(s)アリール、

(t)アリールアルキル、

(u)シクロアルキルアルキル、

(v)-C(O)R¹¹、

(u)水素、

20

(v)アリールアルケニル、

(w)アリールアルコキシ、

(x)アルコキシ、

(y)アリールオキシ、

(z)シクロアルコキシ、

(aa)アリールチオ、

(bb)アルキルチオ、

(cc)アリールアルキルチオ、または

(dd)シクロアルキルチオであり、

R³は、

30

(a)水素、

(b)ハロアルキル、好ましくはCF₃、

(c)CN、

(d)低級アルキル、

(e)-(C(R_e)(R_f))_p-U-V、

(f)K、

(g)未置換または置換

(1)低級アルキル-Q、

(2)低級アルキル-O-低級アルキル-Q、

(3)低級アルキル-S-低級アルキル-Q、

40

(4)低級アルキル-O-Q、

(5)低級アルキル-S-Q、

(6)低級アルキル-O-V、

(7)低級アルキル-S-V、

(8)低級アルキル-O-K、または

(9)低級アルキル-S-K

(ここで、置換基は低級アルキル基に存在する)、

(h)Q、

(i)アルキルカルボニル、

(j)アリールカルボニル、

50

- (k)アルキルアリアルカルボニル、
 (l)アリアルアルキルカルボニル、
 (m)カルボン酸エステル、
 (n)カルボキサミド、
 (o)シクロアルキル、
 (p)一、二、または三置換フェニルまたはナフチル(ここで、置換基は、各々独立に、
 (1)水素、
 (2)ハロ、
 (3)アルコキシ、
 (4)アルキルチオ、
 (5)CN、
 (6)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
 (7)低級アルキル、
 (8) N_3 、
 (9) $-CO_2D^1$ 、
 (10) $-CO_2$ -低級アルキル、
 (11) $-(C(R^5)(R^6))_z-OD^1$ 、
 (12) $-(C(R^5)(R^6))_z-O$ -低級アルキル、
 (13)低級アルキル $-CO_2-R^5$ 、
 (14) $-OD^1$ 、
 (15)ハロアルコキシ、
 (16)アミノ、
 (17)ニトロ、または
 (18)アルキルスルフィニルである)、
- (q)アルケニル、
 (r)アルキニル、
 (s)アリアルアルキル、
 (t)低級アルキル $-OD^1$ 、
 (u)アルコキシアルキル、
 (v)アミノアルキル、
 (w)低級アルキル $-CO_2R^{10}$ 、
 (x)低級アルキル $-C(O)NR^{10}(R^{10'})$ 、
 (y)複素環アルキル、
 (z)複素環 $-C(O)-$ であり、
 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および $R^{5'}$ は、各々独立に、
 (a)水素、
 (b)アミノ、
 (c)CN、
 (d)低級アルキル、
 (e)ハロアルキル、
 (f)アルコキシ、
 (g)アルキルチオ、
 (h)Q、
 (i) $-O-Q$ 、
 (j) $-S-Q$ 、
 (k)K、
 (l)シクロアルコキシ、
 (m)シクロアルキルチオ、
 (n)未置換、一もしくは二置換フェニル、または未置換、一もしくは二置換ベンジル(こ
 ここで、置換基は、各々独立に、

10

20

30

40

50

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、
- (4)アルキルチオ、
- (5)CN、
- (6)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (7)N₃、
- (8)Q、
- (9)ニトロ、または
- (10)アミノである)、

10

(o)未置換、一もしくは二置換ヘテロアリール、または未置換、一もしくは二置換ヘテロアリールメチル(ここで、ヘテロアリールは、S、O、もしくはNである1つのヘテロ原子および、選択的に、1、2、もしくは3つの追加のN原子を有する原子数5の単環式芳香環であるか、またはヘテロアリールは、Nである1つのヘテロ原子および選択的に、1、2、3、または4つの追加のN原子を有する原子数6の単環式環であり、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、
- (4)アルキルチオ、
- (5)CN、
- (6)ハロアルキル、好ましくはCF₃、
- (7)N₃、
- (8)-C(R⁶)(R⁷)-OD¹、
- (9)-C(R⁶)(R⁷)-O-低級アルキル、または
- (10)アルキルスルフィニルである)、

20

- (p)-CON(R⁸)(R⁸)、
- (q)-CH₂OR⁸、
- (r)-CH₂OCN、

(s)未置換または置換

- (1)低級アルキル-Q、
- (2)-O-低級アルキル-Q、
- (3)-S-低級アルキル-Q、
- (4)低級アルキル-O-低級アルキル-Q、
- (5)低級アルキル-S-低級アルキル-Q、
- (6)低級アルキル-O-Q、
- (7)低級アルキル-S-Q、
- (8)低級アルキル-O-K、
- (9)低級アルキル-S-K、
- (10)低級アルキル-O-V、または
- (11)低級アルキル-S-V、

30

40

(ここで、置換基は低級アルキルに存在する)、

- (t)シクロアルキル、
- (u)アリール、
- (v)アリールアルキル、
- (w)シクロアルキルアルキル、
- (x)アリールオキシ、
- (y)アリールアルコキシ、
- (z)アリールアルキルチオ、
- (aa)シクロアルキルアルコキシ、
- (bb)ヘテロシクロアルキル、

50

(cc)アルキルスルホニルオキシ、
 (dd)アルキルスルホニル、
 (ee)アリールスルホニル、
 (ff)アリールスルホニルオキシ、
 (gg)-C(O)R¹⁰、
 (hh)ニトロ、
 (ii)アミノ、
 (jj)アミノアルキル、
 (kk)-C(O)-アルキル-複素環、

(ll)ハロ、

10

(mm)複素環、

(nn)-CO₂D¹、

(oo)カルボキシル、

(pp)アミジル、もしくは

(qq)アルコキシアルキルであるか、

または、R⁴とR⁵は、それらが結合している炭素と一体として、

(a)シクロアルキル、

(b)アリール、もしくは

(c)複素環であるか、

または、R⁴とR^{4'}またはR⁵とR^{5'}は、それらが結合している炭素と一体として、

20

(a)シクロアルキル、もしくは

(b)複素環であるか、

または、R⁴とR⁵、R^{4'}とR^{5'}、R⁴とR^{5'}、またはR^{4'}とR⁵は、それらが結合している炭素と隣接炭素原子の置換基とを一体として、

(a)シクロアルキル、

(b)複素環、もしくは

(c)アリールであり、

R⁶およびR⁷は、各々独立に、

(a)水素、

(b)未置換、一または二置換フェニル；未置換、一または二置換ベンジル；未置換、一または二置換ヘテロアリール；一または二置換ヘテロアリールメチルであり、置換基は、各々独立に、

30

(1)ハロ、

(2)低級アルキル、

(3)アルコキシ、

(4)アルキルチオ、

(5)CN、

(6)ハロアルキル、好ましくはCF₃、

(7)N₃、

(8)-C(R¹⁴)(R¹⁵)-OD¹、または

40

(9)-C(R¹⁴)(R¹⁵)-O-低級アルキルである)、

(c)低級アルキル、

(d)-CH₂OR⁸、

(e)CN、

(f)-CH₂CN、

(g)ハロアルキル、好ましくはCF₃、

(h)-CON(R⁸)(R⁸)、

(i)ハロ、または

(j)-OR⁸であり、

R⁸は、

50

- (a)水素、
- (b)K、もしくは
- (c)R⁹であるか、

R⁵とR^{5'}、R⁶とR⁷、またはR⁷とR⁸は、それらが結合している炭素と一体として、原子数3、4、5、6、または7で、選択的に、酸素、S(O)。またはNR_iから選択される最高2つのヘテロ原子を含有する飽和単環式環を形成し、

R⁹は、

- (a)低級アルキル、
- (b)低級アルキル-CO₂D¹、
- (c)低級アルキル-NHD¹、
- (d)フェニル、または一、二、もしくは三置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に

10

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、
- (4)アルキルチオ、
- (5)低級アルキル-CO₂D¹、
- (6)低級アルキル-NHD¹、
- (7)CN、
- (8)CO₂D¹、または

20

- (9)ハロアルキル、好ましくはフルオロアルキルである)、
- (e)ベンジル、一、二、または三置換ベンジル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、
- (4)アルキルチオ、
- (5)低級アルキル-CO₂D¹、
- (6)低級アルキル-NHD¹、
- (7)CN、
- (8)-CO₂D¹、または

30

- (9)ハロアルキル、好ましくはCF₃である)、

(f)シクロアルキル、

(g)K、または

- (h)ベンゾイル、一、二、または三置換ベンゾイル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、
- (3)アルコキシ、
- (4)アルキルチオ、
- (5)低級アルキル-CO₂D¹、
- (6)低級アルキル-NHD¹、
- (7)CN、
- (8)-CO₂D¹または

40

- (9)ハロアルキル、好ましくはCF₃である)であり、

R¹⁰およびR^{10'}は、各々独立に、

- (a)水素、または
- (b)R¹¹であり、

R¹¹は、

- (a)低級アルキル、
- (b)シクロアルキル、
- (c)未置換、一、二、または三置換フェニルまたはナフチル(ここで、置換基は、各々独

50

立に、

- (1) 八口、
- (2) アルコキシ、
- (3) アルキルチオ、
- (4) CN、
- (5) 八口アルキル、好ましくはCF₃、
- (6) 低級アルキル、
- (7) N₃、
- (8) -CO₂D¹、
- (9) -CO₂-低級アルキル、
- (10) -C(R¹²)(R¹³)-OD¹、
- (11) -C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキル、
- (12) 低級アルキル-CO₂D¹、
- (13) 低級アルキル-CO₂R¹²、
- (14) ベンジルオキシ、
- (15) -O-(低級アルキル)-CO₂D¹、
- (16) -O-(低級アルキル)-CO₂R¹²、または
- (17) -O-(低級アルキル)-NR¹²R¹³である)、

10

(d) 未置換、一、二、または三置換ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは、S、O、もしくはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の単環式芳香環、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数6の単環であり、置換基は、各々独立に、

20

- (1) 八口、
- (2) 低級アルキル、
- (3) アルコキシ、
- (4) アルキルチオ、
- (5) CN、
- (6) 八口アルキル、好ましくはCF₃、
- (7) N₃、
- (8) -C(R¹²)(R¹³)-OD¹、または
- (9) -C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキルである)、

30

(e) O、S、またはNから独立に選択される1または2つのヘテロ原子および選択的に、カルボニル基またはスルホニル基を有する5、6、または7員環である未置換、一または二置換ベンゾ複素環(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) 八口、
- (2) 低級アルキル、
- (3) アルコキシ、
- (4) アルキルチオ、
- (5) CN、
- (6) 八口アルキル、好ましくはCF₃、
- (7) N₃、
- (8) -C(R¹²)(R¹³)-OD¹、または
- (9) -C(R¹²)(R¹³)-O-低級アルキルである)、

40

(f) 未置換、一または二置換ベンゾ炭素環(ここで、炭素環は、選択的に、カルボニル基を有する5、6、または7員環であり、置換基は、各々独立に、

- (1) 八口、
- (2) 低級アルキル、
- (3) アルコキシ、
- (4) アルキルチオ、
- (5) CN、

50

- (6)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
 (7) N_3 、
 (8)- $C(R^{12})(R^{13})-OD^1$ 、または
 (9)- $C(R^{12})(R^{13})-O$ -低級アルキルである)、

(g)水素、または

(h)Kであり、

R^{12} および R^{13} は、各々独立に、

(a)水素、

(b)低級アルキル、もしくは

(c)アリーールであるか、または

R^{12} および R^{13} は、それらが結合している原子と一体として、原子数3、4、5、6、もしくは7の飽和単環を形成し、

R^{14} および R^{15} は、各々独立に、水素もしくは低級アルキル基であるか、または

R^{14} および R^{15} は、それらが結合している原子と一体として、カルボニル、チアールもしくは原子数3、4、5、6、もしくは7の飽和単環を形成する)であり、

Qは、

(a)- $C(O)-U-D^1$ 、

(b)- CO_2 -低級アルキル、

(c)テトラゾリル-5-イル、

(d)- $C(R^7)(R^8)(S-D^1)$ 、

(e)- $C(R^7)(R^8)(O-D^1)$ 、または

(f)- $C(R^7)(R^8)(O$ -低級アルキル)であり、

D^1 は、水素またはDであり、

Dは、VまたはKであり、

Uは、酸素、硫黄、または $-N(R_a)(R_i)$ -であり、

Vは、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、または水素であり、

Kは、 $-W_{aa}-E_b-(C(R_e)(R_f))_p-E_c-(C(R_e)(R_f))_x-W_d-(C(R_e)(R_f))_y-W_i-E_j-W_g-(C(R_e)(R_f))_z-U$ -Vであり、

式中、aa、b、c、d、g、i、およびjは、各々独立に、0~3の整数であり、

p、x、y、およびzは、各々独立に、0~10の整数であり、

Wは、各々独立に、

(a)- $C(O)$ -、

(b)- $C(S)$ -、

(c)-T-、

(d)- $(C(R_e)(R_f))_h$ -、

(e)アルキル、

(f)アリーール、

(g)複素環、

(h)アリーール複素環、または

(i)- $(CH_2CH_2O)_q$ -であり、

Eは、各々独立に、-T-、アルキル基、アリーール基、複素環、 $-(C(R_e)(R_f))_h$ -、アリーール複素環、または $-(CH_2CH_2O)_q$ -であり、

hは、1~10の整数であり、

qは、1~5の整数であり、

R_e および R_f は、各々独立に、水素、アルキル、シクロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリーール複素環、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリーールアミノ、ジアリーールアミノ、アルキルアリーールアミノ、アルコキシハロアルキル、ハロアルコキシ、スルホン酸、スルホン酸エステル、アルキルスルホン酸、アリーールスルホン酸、アリーールアルコキシ、アルキルチオ、アリーールチオ、シアノ、アミ

10

20

30

40

50

ノアルキル、アミノアリール、アリール、アリールアルキル、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アミジル、カルボキシル、カルバモイル、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、エステル、カルボン酸エステル、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、ハロアルコキシ、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニル、アリールスルホニルオキシ、尿素、ニトロ、 $-T-Q'$ 、もしくは $-(C(R_g)(R_h))_k-T-Q'$ であるか、または R_e および R_f は、一体として、オキソ、チアール、複素環、シクロアルキル基、オキシム、ヒドラゾン、もしくは架橋シクロアルキル基であり、

Q' は、 $-NO$ または $-NO_2$ であり、

k は、1~3の整数であり、

T は、各々独立に、共有結合、カルボニル、酸素、 $-S(O)_o-$ 、または $-N(R_a)R_i-$ であり、

o は、0~2の整数であり、

R_a は、孤立電子対、水素、またはアルキル基であり、

R_i は、水素、アルキル、アリール、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニル、アリールスルホニルオキシ、アリールスルホニル、スルホンアミド、カルボキサミド、カルボン酸エステル、アミノアルキル、アミノアリール、 $-CH_2-C(T-Q')(R_g)(R_h)$ 、または $-(N_2O_2)^- \cdot M^+$ (式中、 M^+ は有機または無機陽イオンである)であるが、ただし、 R_i が $-CH_2-C(T-Q')(R_g)(R_h)$ または $-(N_2O_2)^- \cdot M^+$ である場合、「 $-T-Q'$ 」は水素、アルキル基、アルコキシアルキル基、アミノアルキル基、ヒドロキシ基、またはアリール基であってもよく、

R_g および R_h は、各々独立に、 R_e であるが、

ただし、式(1)の化合物は、オキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ含有する必要がある)。

【0141】

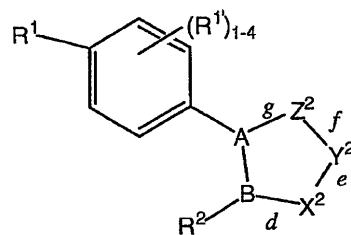
R_e および R_f が複素環であるか、または R_e および R_f がそれらが結合している炭素原子と一体として、複素環である場合には、 R_i は、その基に含まれる任意の二置換窒素上の置換基であってもよく、 R_j は、本明細書において規定するとおりである。

【0142】

配列中に存在する多数の変数の意味が「共有結合」として選択される場合または選択される整数が0である場合には、その意図は、1つの基を別の基に接続する1つの共有結合を示すということである。例えば、 E_0 は共有結合を意味するが、 E_2 は $(E-E)$ を意味し、 $(C(R_e)(R_f))_2$ は $-C(R_e)(R_f)-C(R_e)(R_f)-$ を示す。

【0143】

本発明の別の態様においては、式(II)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



II

(式中、

A-Bは、

10

20

30

40

50

- (a) N-C、
- (b) C-N、または
- (c) N-Nであり、

辺dおよびfが二重結合であり、辺eおよびgが単結合である場合には、
 $-X^2 - Y^2 - Z^2 -$ は、

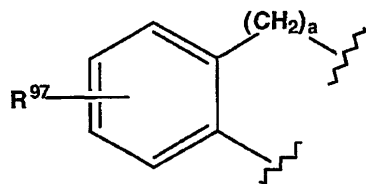
- (a) $=CR^4 - CR^{4'} = CR^5 -$ 、
- (b) $=N - CR^4 = CR^{4'} -$ 、
- (c) $=N - CR^4 = N -$ 、
- (d) $=CR^4 - N = CR^{4'} -$ 、
- (e) $=CR^4 - N = N -$ 、
- (f) $=N - N = CR^4 -$ 、
- (g) $=N - N = N -$ 、

10

- (h) $=CR^4 - CR^5 = N -$ 、または
- (i) $=CR^{2'} - CR^5 = N -$ であり、

R^2 および $R^{2'}$ は、本明細書において規定するように一体として、

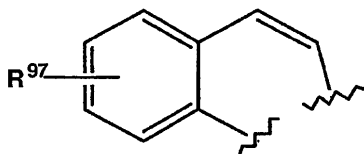
- (a)



20

もしくは

- (b)



30

であるか、

または、 $R^{2'}$ および R^5 は、本明細書において規定するように、それらが結合している炭素原子と一体として、シクロアルコキシ基もしくは複素環であり、

R^{97} は、

- (a) 水素、
- (b) アルキルチオ、
- (c) アルキルスルフィニル、
- (d) アルキルスルホニル、
- (e) シアノ、
- (f) カルボキシル、
- (g) アミノ、
- (h) 低級アルキル、
- (i) ハロアルキル、
- (j) ヒドロキシ、
- (k) アルコキシ、
- (l) ハロアルコキシ、
- (m) アルキルアリアルアルキルアミノ、
- (n) アミノアルキル、
- (o) アミノアリアル、
- (p) スルホンアミド、

40

50

- (q)アルキルスルホンアミド、
- (r)アリールスルホンアミド、
- (s)複素環、
- (t)ヒドロキシアルキル、または
- (u)ニトロであり、

aは、1～3の整数であり、

辺eおよびgが二重結合で、辺dおよびfが単結合である場合には、

$-X^2-Y^2-Z^2$ -は、

- (a) $-CR^4=N-N=$ 、
- (b) $-N=N-CR^4=$ 、
- (c) $-CR^4=N-CR^{4'}$ =、
- (d) $-N=CR^4-N=$ 、
- (e) $-CR^4=CR^{4'}$ -N=、
- (f) $-N=CR^4-CR^5=$ 、
- (g) $-CR^4=CR^5-CR^{5'}$ =、または
- (h) $-N=N-N=$ であり、

10

辺gが二重結合で、辺d、e、およびfが単結合である場合には、

$-X^2-Y^2-Z^2$ -は、

- (a) $-C(O)-O-CR^4=$ 、
- (b) $-C(O)-NR^3-CR^4=$ 、
- (c) $-C(O)-S-CR^4=$ 、または
- (d) $-C(H)R^4-C(OH)R^5-N=$ であり、

20

辺dが二重結合で、辺e、f、およびgが単結合である場合には、

$-X^2-Y^2-Z^2$ -は、

- (a) $=CR^4-O-C(O)-$ 、
- (b) $=CR^4-NR^3-C(O)-$ 、
- (c) $=CR^4-S-C(O)-$ 、または
- (d) $=N-C(OH)R^4-C(H)R^5-$ であり、

辺fが二重結合で、辺d、e、およびgが単結合である場合には、

$-X^2-Y^2-Z^2$ -は、

- (a) $-CH(R^4)-CR^5=N-$ 、または、
- (b) $-C(O)-CR^4=CR^5-$ であり、

30

辺eが二重結合で、辺d、f、およびgが単結合である場合には、

$-X^2-Y^2-Z^2$ -は、

- (a) $-N=CR^4-CH(R^5)-$ 、または
- (b) $-CR^4=CR^5-C(O)-$ であり、

辺d、e、f、およびgが単結合である場合には、

$-X^2-Y^2-Z^2$ -は、

- (a) $-C(O)-CR^4(R^{4'})-C(O)-$ であり、

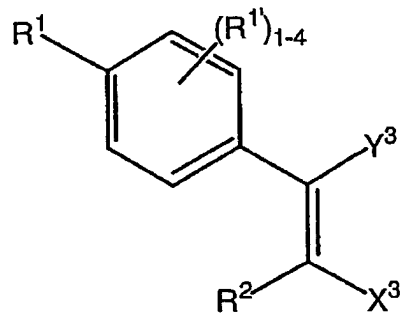
R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、および $R^{5'}$ は本明細書において規定するとおりであるが

40

ただし、式(II)の化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【0144】

本発明の別の態様においては、式(III)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



III

10

(式中、

 X^3 は、

- (a) $-C(O)-U-D^1$ 、
- (b) $-CH_2-U-D^1$ 、
- (c) $CH_2-C(O)-CH_3$ 、
- (d) $-CH_2-CH_2-C(O)-U-D^1$ 、
- (e) $-CH_2-O-D^1$ 、
- (f) $-C(O)H$ 、または
- (g) $-C(O)-U-R^{12}$ であり、

20

 Y^3 は、

- (a) $-(CR^5(R^{5'}))_k-U-D^1$ 、
- (b) $-CH_3$ 、
- (c) $-CH_2OC(O)R^6$ 、もしくは
- (d) $-C(O)H$ であるか、

または、 X^3 および Y^3 は、一体として、 $CR^{82}(R^{83})-CR^{82'}(R^{83'})$ - であり、
 R^{82} 、 $R^{82'}$ 、 R^{83} 、および $R^{83'}$ は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) アルキル、
- (d) アルコキシ、
- (e) 低級アルキル- OD^1 、
- (f) アルキルチオ、
- (g) CN、
- (h) $-C(O)R^{84}$ 、または
- (i) $-OC(O)R^{85}$ であり、

30

 R^{84} は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、または
- (c) アルコキシであり、

40

 R^{85} は、

- (a) 低級アルキル、
- (b) アルコキシ、
- (c) 未置換、一、二、または三置換フェニルまたはピリジル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) ハロ、
- (2) アルコキシ、
- (3) ハロアルキル、
- (4) CN、
- (5) $-C(O)R^{84}$ 、

50

(6)低級アルキル、
 (7)-S(O)₀-低級アルキル、または
 (8)-OD¹である)であるか、
 または、R⁸²とR⁸³またはR^{82'}とR^{83'}は、一体として、

(a)オキシ、
 (b)チアール、
 (c)=CR⁸⁶R⁸⁷、または
 (d)=NR⁸⁸であり、
 R⁸⁶およびR⁸⁷は、各々独立に、

(a)水素、
 (b)低級アルキル、
 (c)低級アルキル-OD¹、
 (d)CN、または
 (e)-C(O)R⁸⁴であり、

R⁸⁸は、

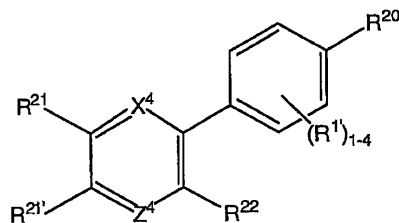
(a)OD¹、
 (b)アルコキシ、
 (c)低級アルキル、または
 (d)未置換、一、二、または三置換フェニルまたはピリジル(ここで、置換基は、各々独立に、

(1)ハロ、
 (2)アルコキシ、
 (3)ハロアルキル、
 (4)CN、
 (5)-C(O)R⁸⁴、
 (6)低級アルキル、
 (7)-S(O)₀-低級アルキル、または
 (8)-OD¹である)であり、

R¹、R^{1'}、R²、R⁵、R^{5'}、R⁶、R¹²、U、D¹、o、およびkは本明細書において規定するとおりであるが、
 ただし、式(III)の化合物は、オキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【0145】

本発明の別の態様においては、式(IV)の化合物および薬学的に許容される塩を記載する：



IV

(式中、
 X⁴およびZ⁴は、各々独立に、

(a)N、または
 (b)CR²¹であり、
 R²⁰は、

(a)-S(O)₂-CH₃、

(b) $-S(O)_2-NR^8(D^1)$ 、または
 (c) $-S(O)_2-N(D^1)-C(O)-CF_3$ であり、
 R^{21} および $R^{21'}$ は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、
- (c) アルコキシ、
- (d) アルキルチオ、
- (e) ハロアルキル、好ましくはフルオロアルキル、
- (f) ハロアルキル、好ましくはフルオロアルコキシ、
- (g) CN、
- (h) $-CO_2D^1$ 、
- (i) $-CO_2R^{14}$ 、
- (j) 低級アルキル- $O-D^1$ 、
- (k) 低級アルキル- CO_2D^1 、
- (l) 低級アルキル- CO_2R^{14} 、
- (m) ハロ、
- (n) $-O-D^1$ 、
- (o) $-N_3$ 、
- (p) $-NO_2$ 、
- (q) $-NR^{14}D^1$ 、
- (r) $-N(D^1)C(O)R^{14}$ 、
- (s) $-NHK$ 、
- (t) アリール、
- (u) アリールアルキルチオ、
- (v) アリールアルコキシ、
- (w) アルキルアミノ、
- (x) アリールオキシ、
- (y) アルキルアリールアルキルアミノ、
- (z) シクロアルキルアルキルアミノ、または
- (aa) シクロアルキルアルコキシであり、

10

20

30

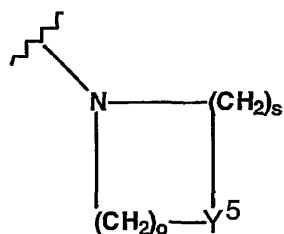
R^{22} は、

(a) 一、二、または三置換フェニルまたはピリジニル(またはそのN-オキサイド)(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) アルコキシ、
- (4) アルキルチオ、
- (5) CN、
- (6) 低級アルキル、
- (7) ハロアルキル、好ましくはフルオロアルキル、
- (8) N_3 、
- (9) $-CO_2D^1$ 、
- (10) $-CO_2$ -低級アルキル、
- (11) $-(R^{14})(R^{15})-OD^1$ 、
- (12) $-OD^1$ 、
- (13) 低級アルキル- CO_2-R^{14} 、または
- (14) 低級アルキル- CO_2-D^1 である)、

40

- (b) $-T-C(R^{23})(R^{24})-(C(R^{25})(R^{26}))_o-C(R^{27})(R^{28})-U-D^1$ 、
- (c)



(d)アリアルキル、または
(e)シクロアルキルアルキルであり、
 R^{14} および R^{15} は、各々独立に、

10

(a)水素、または
(b)低級アルキルであり、
 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} は、各々独立に、

(a)水素、または
(b)低級アルキルであり、
 R^{23} および R^{27} または R^{27} および R^{28} は、それらが結合している原子と一体として、原子数3、4、5、6、または7の炭素環を形成するか、または R^{23} および R^{25} は、結合して、共有結合を形成し、

Y^5 は、

(a) $CR^{29}R^{30}$ 、

20

(b)酸素、または

(c)硫黄であり、

R^{29} および R^{30} は、各々独立に、

(a)水素、

(b)低級アルキル、

(c) $(CH_2)_o-OD^1$ 、

(d)八口であるか、または

R^{29} および R^{30} は、一体として、オキシ基であり、

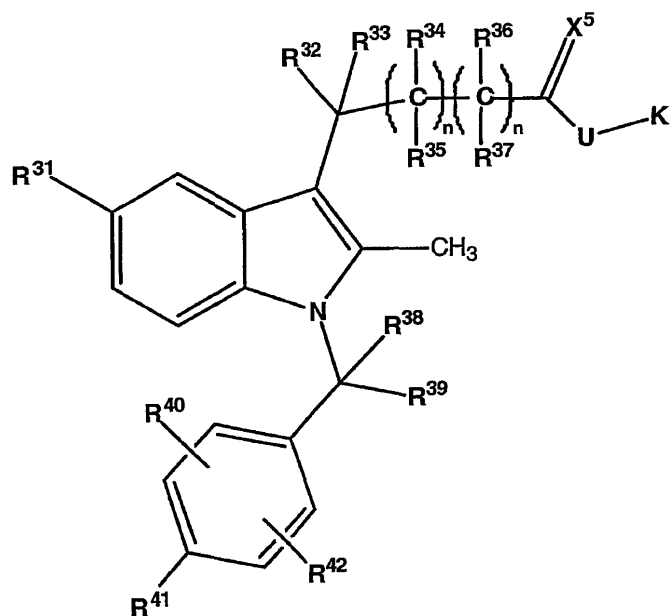
sは2~4の整数であり、

R^{11} 、 R^8 、 D^1 、T、U、K、およびoは本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式(IV)の化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

30

【0146】

本発明の別の態様においては、式(V)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



10

V

20

(式中、

 X^5 は、

- (a)酸素、または
- (b)硫黄であり、

 R^{31} は、

- (a)アルコキシ、
- (b)ハロアルコキシ、好ましくは $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2F$ または $-OCHF_2$ 、
- (c)アルキルチオ、
- (d)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (e)ハロ、または
- (f)低級アルキルであり、

30

 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、および R^{37} は、各々独立に、

- (a)水素、
- (b)ハロ、好ましくはFまたはCl、
- (c)低級アルキル、
- (d)シクロアルキル、
- (e)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、 CF_2H または CFH_2 、
- (f) $-OD^1$ 、
- (g) $-OR^{43}$ 、
- (h) $-SD^1$ 、
- (i) $-SR^{43}$ 、
- (j) $-S(O)R^{43}$ 、
- (k) $-S(O)_2R^{43}$ 、

40

(l)未置換、一または二置換ベンジル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (2)CN、
- (3)ハロ、
- (4)低級アルキル、
- (5) $-OR^{43}$ 、
- (6) $-SR^{43}$ 、

50

- (7) $-S(O)R^{43}$ 、または
 (8) $-S(O)_2R^{41}$ である)、

(m) フェニルまたは一もしくは二置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
 (2) CN、
 (3) ハロ、
 (4) 低級アルキル、
 (5) $-OR^{43}$ 、
 (6) $-SR^{43}$ 、
 (7) $-S(O)R^{43}$ 、または
 (8) $-S(O)_2R^{41}$ である)、または

10

R^{32} は R^{33} と一体して、オキシ基を形成するか、または

R^{34} は R^{35} と一体として、オキシ基を形成するか、または

R^{36} は R^{37} と一体として、オキシ基を形成するか、または

R^{32} および R^{33} は、それらが結合している炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和単環を形成し、選択的に、好ましくは酸素である1つのヘテロ原子を含有するように結合するか、または

R^{33} および R^{34} は、それらが結合している炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和単環を形成するように結合するか、または

R^{33} および R^{36} は、それらが結合している炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和または芳香族単環を形成するように結合するか、または

20

R^{34} および R^{35} は、それらが結合している炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和単環を形成し、選択的に、好ましくは酸素である1つのヘテロ原子を含有するように結合するか、または

R^{34} および R^{36} は、それらが結合している炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和または芳香族単環を形成するように結合するか、または

R^{36} および R^{37} は、それらが結合している炭素原子と一体として、3、4、5、6、または7員環の飽和単環を形成し、選択的に、好ましくは酸素である1つのヘテロ原子を含有するように結合するか、または

R^{38} および R^{39} は水素であるか、または R^{38} および R^{39} は、一体として、オキシであり、

30

R^{40} 、 R^{41} および R^{42} は、各々独立に、

- (a) 水素、
 (b) ハロ、
 (c) 低級アルキル、
 (d) アルコキシ、
 (e) アルキルチオ、
 (f) $-S(O)$ -低級アルキル、
 (g) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
 (h) CN、
 (i) $-N_3$ 、
 (j) $-NO_2$ 、
 (k) $-SCF_3$ 、または
 (l) $-OCF_3$ であり、

R^{43} は、

- (a) 低級アルキル、または
 (b) 選択的に一もしくは二置換ベンジル(ここで、置換基は、各々独立に、
 (1) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
 (2) CN、
 (3) ハロ、または
 (4) 低級アルキルである)であるか、

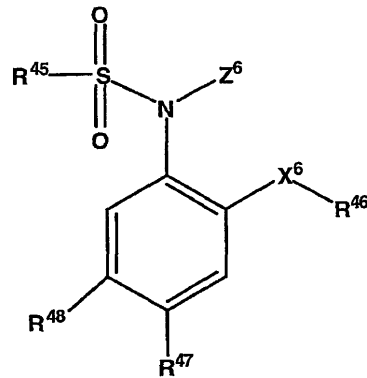
40

50

または、 X^5 およびUは、それらが結合している炭素原子と一体として、5、6、もしくは7員環の複素環を形成し、
 n は、各々、0~1の整数であり、
 D^1 、U、およびKは、本明細書において規定するとおりであるが、
 ただし、式Vの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【0147】

本発明の別の態様においては、式(VI)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



VI

(式中、

X^6 は、

- (a) 酸素、
- (b) 硫黄、
- (c) CH_2 、
- (d) $-S(O)_0$ 、
- (e) $-NH$ 、または
- (f) $-C(O)$ であり、

Z^6 は、

- (a) K、
- (b) $-C(O)CH_3$ 、または
- (c) 水素であり、

R^{45} は、

- (a) 低級アルキル、または
- (b) 一、二、三、四、または過置換低級アルキル(ここで、置換基は、ハロ、好ましくはフルオロである)であり、

R^{46} は、

- (a) 1つのO、S、またはN原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の一または二置換芳香環(ここで、置換基は、各々独立に、
 - (1) 水素、
 - (2) 低級アルキル、
 - (3) ハロ、
 - (4) $-O$ -低級アルキル、
 - (5) $-S$ -低級アルキル、
 - (6) ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
 - (7) $-COCH_3$ 、または
 - (8) $-S(O)_2$ -低級アルキルである)、
- (b) 0、1、2、3、または4つの窒素原子を含有する原子数6の一または二置換芳香環(ここ

10

20

30

40

50

で、置換基は、各々独立に、

- (1)水素、
- (2)低級アルキル、
- (3)ハロ、
- (4)-O-低級アルキル、
- (5)-S-低級アルキル、
- (4)-O-ハロアルキル、
- (5)-S-ハロアルキル、
- (6)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (7)CN、
- (8)- N_3 、
- (9)- $COCH_3$ 、
- (10)- $S(O)_2$ -低級アルキル、
- (11)アルケニル、または
- (12)アルキニルである)、

10

(c)シクロアルキルアルキル、

(d)未置換、一、二、三、または四置換フェニルまたはナフチル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)CN、
- (3)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (4)- N_3 、
- (5)ビニル、
- (6)アセチレニル、
- (7)低級アルキル、
- (8)アルコキシ、
- (9)ハロアルコキシ、
- (10)アルキルチオ、または
- (11)ハロアルキルチオである)、

20

(e)未置換、一、二、三、または四置換ベンゾヘテロアリアル(ここで、置換基は、各々独立に、

30

- (1)ハロ、
- (2)CN、または
- (3)ハロアルキル、好ましくは CF_3 である)、

(f)置換低級アルキル、

(g)置換アルケニル、

(h)シクロアルキル、または

(i)低級アルキル-O-低級アルキルであり、

$R^{4,7}$ は、

- (a)- $C(O)$ -低級アルキル、
- (b)-CN、
- (c)- CO_2D^1 、
- (d)- CO_2 -低級アルキルエステル、
- (e)- $C(O)$ - NHD^1 、
- (f)- $S(O)$ -低級アルキル、
- (g)- $S(O)_2$ -低級アルキル、
- (h)- NO_2 、
- (i)ハロアルキル、好ましくは CF_3 、
- (j)ハロ、
- (k)K、

40

50

(l) $-S(O)_oNR^{10}R^{11}$ 、または
 (m) $-S(O)_oNR^{12}R^{13}$ であり、
 R^{48} は、

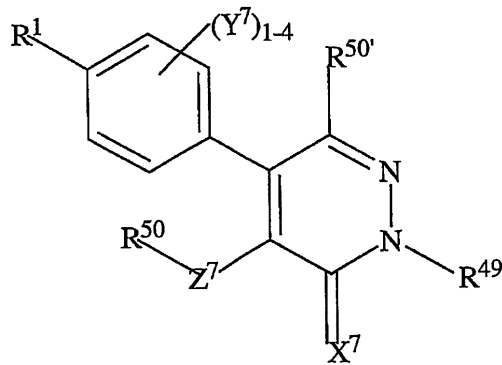
(a)水素、もしくは
 (b)低級アルキルであるか、または
 R^{47} および R^{48} は、それらが結合している原子と一体として、 $-S(O)_2$ -基を含有する5、6、
 または7員環の未置換、一、二、または三置換の飽和または不飽和環(ここで、置換基は、
 各々独立に、

(a)オキソ、
 (b)低級アルキル、
 (c) OD^1 、または
 (d) $=N-OD^1$ である)を形成し、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 K 、 D^1 、および o は本明細書において規定するとおりであるが、
 ただし、式VIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【0148】

本発明の別の態様においては、式(VII)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



VII

(式中、

X^7 は、
 (a)酸素、
 (b)硫黄、
 (c) $-NR^{51}$ 、
 (d) $-N-O-R^{52}$ 、または
 (e) $-N-NR^{52}R^{53}$ であり、

Y^7 は、各々独立に、

(a)水素、
 (b)ハロ、
 (c)低級アルキル、
 (d)アルケニル、または
 (e)アルキニルであり、

Z^7 は、

(a) $-C(O)-$ 、
 (b)酸素、
 (c) $-S(O)_o-$ 、
 (d) $-NR^{93}-$ 、または
 (e)共有結合であり、

R^{4^9} は、

- (a) R^3 、または
- (b) R^4 であり、

R^{5^0} および $R^{5^0'}$ は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) 八口、
- (c) 低級アルキル、
- (d) アリール、
- (e) アリールアルキル、
- (f) シクロアルキル、
- (g) シクロアルキルアルキル、
- (h) $-OD^1$ 、
- (i) 低級アルキル $-OD^1$ 、
- (j) カルボキサミド、
- (k) アミジル、または
- (l) K であり、

10

R^{5^1} は、

- (a) 低級アルキル、
- (b) アルケニル、
- (c) シクロアルキル、
- (d) シクロアルキルアルキル、
- (e) アリール、
- (f) アリールアルキル、
- (g) 複素環、または
- (h) 低級アルキル-複素環であり、

20

R^{5^2} および R^{5^3} は、各々独立に、

- (a) 低級アルキル、
- (b) シクロアルキル、
- (c) シクロアルキルアルキル、
- (d) アリール、
- (e) アリールアルキル、
- (f) 複素環、または
- (g) 複素環アルキルであり、

30

R^{9^3} は、

- (a) 水素、または
- (b) 低級アルキルであり、

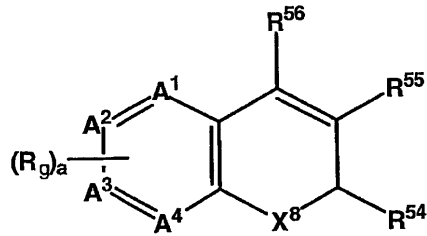
R^1 、 R^3 、 R^4 、K、 D^1 、および o は本明細書において規定するとおりであるが、

ただし、式 VII の化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【0149】

40

本発明の別の態様においては、式 (VIII) の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



VIII

10

(式中、

 X^8 は、

- (a) 酸素、
- (b) 硫黄、
- (c) NR_i 、または
- (d) $-CR^{58}R^{59}$ であり、

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、各々独立に、炭素または窒素であるが、ただし、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 の少なくとも2つは炭素原子であり、

 R^{54} は、

- (a) ハロアルキルアルキル、好ましくはフルオロアルキルアルキル、
- (b) ハロ、
- (c) アルキルチオ、
- (d) アルコキシ、
- (e) $-NO_2$ 、
- (f) CN、
- (g) 低級アルキル-CN、
- (h) 複素環、
- (i) 低級アルキル、
- (j) アリールアルキル、
- (k) シクロアルキル、または
- (l) フェニルまたは一もしくは二置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に、

20

- (1) アルキルチオ、
- (2) ニトロ、または
- (3) アルキルスルホニルである) であり、

 R^{55} は、

- (a) $-CO_2D^1$ 、
- (b) $-C(O)-N(R^8)(R^8)$ 、
- (c) $-CO_2$ -低級アルキル、
- (d) $-C(O)-N(D^1)-S(O)_2-(C(R_e)(R_f))_p-U-V$ 、または
- (e) $-CO_2$ -低級アルキル-U-V であり、

30

40

 R^{56} は、

- (a) 水素、
- (b) フェニル、
- (c) チエニル、
- (d) アルキニル、
- (e) アルケニル、または
- (f) アルキルであり、

 R_g は、

- (a) 水素、

50

- (b) 低級アルキル、
- (c) アリールアルキル、
- (d) アルコキシ、
- (e) アリールオキシ、
- (f) アリールアルコキシ、
- (g) ハロアルキル、
- (h) ハロアルコキシ、
- (i) アルキルアミノ、
- (j) アリールアミノ、
- (k) アリールアルキルアミノ、
- (l) ニトロ、
- (m) スルホンアミド、
- (n) カルボキサミド、
- (o) アリール、
- (p) -C(O)-アリール、もしくは
- (q) -C(O)-アルキルであるか、

10

または、 R_9 および単環基 (単環基の A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 が6つの原子の4つを含む) が、

- (a) ナフチル、
- (b) キノリル、
- (c) イソキノリル、
- (d) キノリジニル、
- (e) キノキサリニル、または
- (f) ジベンゾフリルであり、

20

R^{58} および R^{59} は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、
- (c) 低級アルキル-フェニル、
- (d) ハロアルキル、好ましくはフルオロアルキル、
- (e) ハロ、
- (f) $-NO_2$ 、
- (g) CN、
- (h) 低級アルキル-CN、
- (i) アルコキシ、
- (j) アルキルチオ、もしくは
- (k) アルケニルであるか、

30

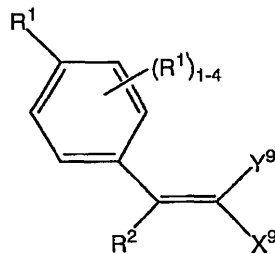
または、 R^{58} および R^{59} は、それらが結合している原子と一体として、シクロアルキルであり、

R^8 、 R_i 、 R_e 、 R_f 、 D^1 、U、V、a、およびpは本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式VIIIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

40

【0150】

本発明の別の態様においては、式(IX)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



IX

10

(式中、

X^9 は $-C(O)-U-D^1$ であり、 Y^9 は $-\text{CH}_2-\text{CR}^5(R^{5'})-U-D^1$ であるか、または
 X^9 は $-\text{CH}_2-\text{CR}^5(R^{5'})-U-D^1$ であり、 Y^9 は $-C(O)-U-D^1$ であるか、または
 X^9 および Y^9 は一体として、

- (a) $-C(O)-O-\text{CR}^4(R^{4'})-\text{CR}^5(R^{5'})-$ 、
- (b) $-(\text{CR}^4(R^{4'}))_k-\text{CR}^5(R^{5'})-\text{CR}^5(R^{5'})-$ 、
- (c) $-C(O)-(\text{CR}^4(R^{4'}))_k-\text{CR}^5(R^{5'})-$ 、
- (d) $-(\text{CR}^4(R^{4'}))_k-\text{CR}^5(R^{5'})-C(O)-$ 、または
- (e) $-C(O)-(\text{CR}^4(R^{4'}))-\text{CR}^5(R^{5'})-$ であり、

式中、 X^9 は、a、b、c、d、および e の第一炭素原子であり、

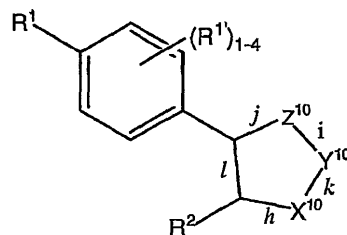
20

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 U 、 D^1 、および k は本明細書において規定するとおりであるが、

ただし、式 IX の化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【0151】

本発明の別の態様においては、式 (X) の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



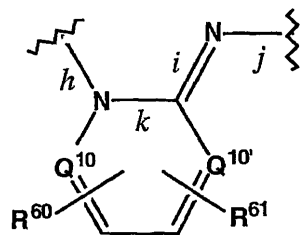
X

30

(式中、

辺 h 、 k 、および j が単結合であり、辺 i および l が二重結合である場合には、 $-X^{10}-Y^{10}-Z^{10}$ は、

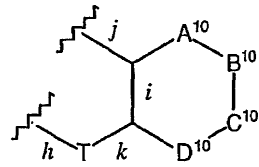
- (a)



40

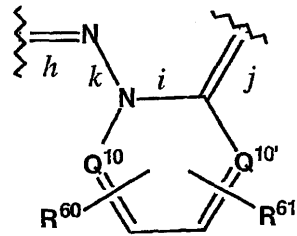
または

- (b)



であり、

辺 i 、 k 、および l が単結合であり、辺 h および j が二重結合である場合には、 $-X^{10}-Y^{10}-Z^{10}$ は、



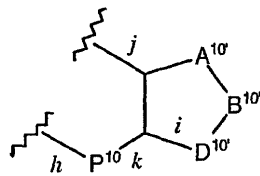
10

であり、

辺 h および j が単結合であり、辺 k および i が単結合または二重結合である場合には、 $-X^{10}-Y^{10}-Z^{10}$ は、

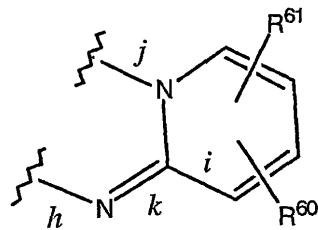
20

(a)



または

(b)



30

であり、

P^{10} は、

(a) $-N=$ 、

(b) $-NR^3-$ 、

(c) $-O-$ 、または

(d) $-S-$ であり、

Q^{10} および $Q^{10'}$ は、各々独立に、

(a) CR^{60} 、または

(b) 窒素であり、

$A^{10}-B^{10}-C^{10}-D^{10}-$ は、

40

- (a) $-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-\text{CR}^5=\text{CR}^{5'}-$;
 (b) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-$;
 (c) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-$;
 (d) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (e) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{CR}^4(\text{R}^4)-$;
 (f) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-$;
 (g) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (h) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (i) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;
 (j) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (k) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (l) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$;
 (m) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (n) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (o) $-\text{CR}^{12}(\text{R}^{13})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;
 (p) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^{12}(\text{R}^{13})-$;
 (q) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^{12}(\text{R}^{13})-$;
 (r) $-\text{CR}^{12}(\text{R}^{13})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$;
 (s) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{CR}^{4'}=\text{CR}^5-$;
 (t) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{CR}^{4'}=\text{CR}^5-$;
 (u) $-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-\text{N}=\text{CR}^5-$;
 (v) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{CR}^{5'}=\text{N}-$;
 (w) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{CR}^{4'}=\text{N}-$;
 (x) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{N}=\text{CR}^{4'}-$;
 (y) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{CR}^{4'}=\text{N}-$;
 (z) $-\text{S}-\text{CR}^4=\text{N}-$;
 (aa) $-\text{S}-\text{N}=\text{CR}^4-$;
 (bb) $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-$;
 (cc) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{S}-$;
 (dd) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{S}-$;
 (ee) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{N}-$;
 (ff) $-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^4-$; または
 (gg) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{O}-$;

であり、
 $A^{1'0'}$ 、 $B^{1'0'}$ 、 $D^{1'0'}$ は、

10

20

30

40

- (a) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{CR}^5=$
 (b) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{CR}^4(\text{R}^4)-;$
 (c) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-;$
 (d) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-;$
 (e) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{CR}^5=;$
 (g) $-\text{N}=\text{N}-\text{CR}^4=;$
 (h) $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-;$
 (i) $-\text{N}=\text{N}-\text{N}=;$ 10
 (j) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{NR}^3-;$
 (k) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{N}=;$
 (l) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{NR}^3-;$
 (m) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{N}=;$
 (n) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{CR}^5=;$
 (o) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{NR}^3-;$
 (p) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{N}=;$
 (q) $-\text{S}-\text{CR}^4=\text{CR}^5-;$ 20
 (r) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{CR}^5-;$
 (s) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{O}-;$
 (t) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{S}-;$
 (u) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{S}-;$
 (v) $-\text{CR}^4=\text{N}-\text{O}-;$
 (w) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{S}-;$
 (x) $-\text{N}=\text{CR}^4-\text{O}-;$
 (y) $-\text{S}-\text{CR}^4=\text{N}-;$ 30
 (z) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{N}-;$
 (aa) $-\text{N}=\text{N}-\text{S}-;$
 (bb) $-\text{N}=\text{N}-\text{O}-;$
 (cc) $-\text{S}-\text{N}=\text{N}-;$
 (dd) $-\text{O}-\text{N}=\text{N}-;$
 (ee) $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{S}-;$
 (ff) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{S}-;$
 (gg) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{O}-;$ 40
 (hh) $-\text{S}-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-;$ または
 (ii) $-\text{O}-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-;$

であり、

R^{60} および R^{61} は、各々独立に、

- (a) 低級アルキル、
 (b) ハロアルキル、好ましくはフルオロアルキル、
 (c) アルコキシ、
 (d) アルキルチオ、
 (e) 低級アルキル- OD^1 、

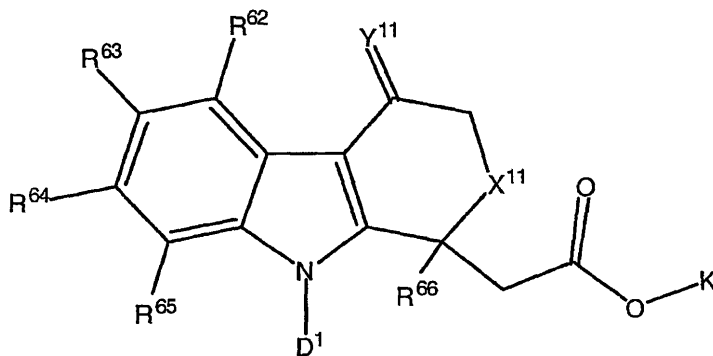
- (f) -C(O)H、
- (h) -(CH₂)_q-CO₂-低級アルキル、
- (i) -(CH₂)_q-CO₂D¹、
- (j) -O-(CH₂)_q-S-低級アルキル、
- (k) -(CH₂)_q-S-低級アルキル、
- (l) -S(O)₂-低級アルキル、
- (m) -(CH₂)_q-NR¹²R¹³、または
- (n) -C(O)N(R⁸)(R⁸)であり、

R¹、R^{1'}、R²、R³、R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}、R⁸、R¹²、R¹³、T、D¹、およびqは本明細書において規定するとおりであるが、
ただし、式Xの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

10

【0152】

本発明の別の態様においては、式(XI)の化合物および薬学的に許容される塩を記載する
:



20

XI

(式中、

X¹¹は、

- (a) 酸素、または
- (b) CH₂であり、

Y¹¹は、

- (a) 酸素、
- (b) -H₂、
- (c) -N-OD¹、
- (d) -N-O-低級アルキル、
- (e) -N-O-アリール、
- (f) -N-C(O)-O-低級アルキル、
- (g) -N-N(R⁸)(R⁸)、または
- (h) -N-N(R⁸)-S(O)₂-低級アルキルであり、

R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、およびR⁶⁵は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、
- (c) アルコキシ、
- (d) ハロ、
- (e) CN、
- (f) OD¹、
- (g) アリールオキシ、
- (h) -NR¹²R¹³、

30

40

50

- (i) -CF₃、
- (j) -NO₂、
- (k) アルキルチオ、
- (l) -S(O)_o-低級アルキル、
- (m) -C(O)N(R⁸)(R⁸)、
- (n) -CO₂D¹、
- (o) -CO₂-低級アルキル、または
- (p) -NR⁸-C(O)-低級アルキルであり、

R⁶⁶は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、
- (c) アルケニル、
- (d) アルコキシアルキル、または
- (e) シクロアルキルアルキルであり、

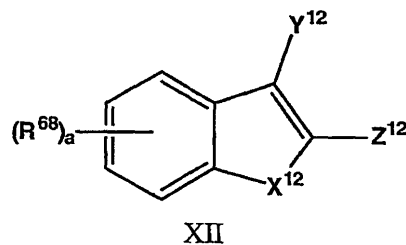
10

R⁸、R¹²、R¹³、o、K、およびD¹は本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式XIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【0153】

本発明の別の態様においては、式(XII)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：

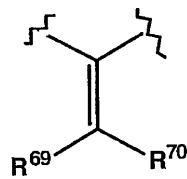
20



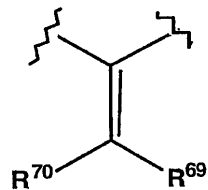
(式中、
X¹²は、

- (a)

30



- (b)



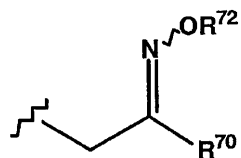
40

または

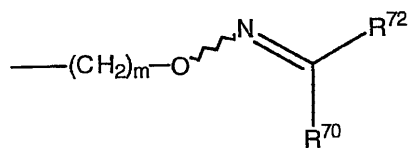
- (c) NR⁷¹であり、

Y¹²は、

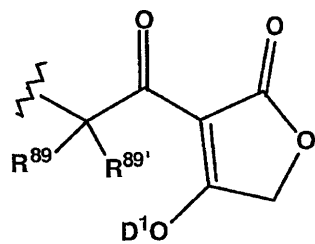
- (a)



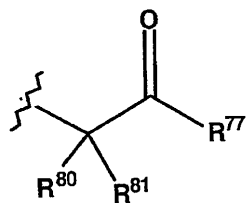
(b)



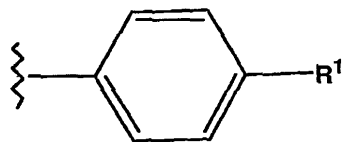
(c)



(d)



(e) -NR⁷³ (R⁷⁴)、
 (f) 水素、または
 (g) Kであり、
 Z¹² は、
 (a)



または

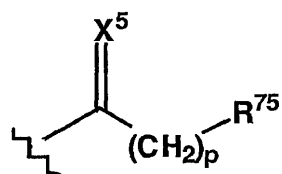
(b) R⁶⁷ であり、
 R⁶⁷ は、
 (a) 水素、
 (b) 低級アルキル、
 (c) 低級アルキル-OD¹、
 (d) -OD¹、
 (e) 八口アルキル、または
 (f)

10

20

30

40



であり、

R^{68} は、

- (a) 低級アルキル、
- (b) ハロ、
- (c) アルコキシ、
- (d) ハロアルキル、
- (e) アルキルチオ、
- (f) ハロアルキルチオ、
- (g) $-OCH_2-$ 、

10

(h) S、O、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の芳香族単環である、未置換、一または二置換ヘテロアリール(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1) ハロ、または
- (2) 低級アルキルである)、

20

- (i) $-S(O)_0-$ 低級アルキル、
- (j) $-S(O)_0-$ 低級ハロアルキル、
- (k) アミノ、
- (l) アルキルアミノ、
- (m) ジアルキルアミノ、
- (n) $-N(H)SO_2-$ 低級アルキル、
- (o) $N(H)SO_2-$ 低級ハロアルキル、
- (p) ニトロ、
- (q) シアノ、
- (r) $-CO_2D^1$ 、
- (s) カルボン酸エステル、
- (t) 低級アルキル $-OD^1$ 、
- (q) カルボキサミド、または
- (r) $-C(O)N(R^{12})D^1$ であり、

30

R^{69} は、

- (a) 低級アルキル、
- (b) 水素、
- (c) アルコキシ、
- (d) 一、二、三、四、または五置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に、
- (1) 水素、
- (2) ハロ、
- (3) アルコキシ、
- (4) アルキルチオ、
- (5) $-S(O)_0-$ 低級アルキル、
- (6) 低級アルキル、
- (7) ハロアルキル、
- (8) $-CO_2D^1$ 、
- (9) 低級アルキル $-CO_2D^1$ 、
- (10) $-OD^1$ 、
- (11) 低級アルキル $-OD^1$ 、または

40

50

(12)ハロアルコキシである)、

(e)S、0、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の芳香族単環またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、3、または4つの追加のN原子を有する原子数6の単環である、一、二、または三置換ヘテロアリール(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)水素、
- (2)ハロ、
- (3)低級アルキル、
- (4)アルコキシ、
- (5)アルキルチオ、
- (6)アリールオキシ、
- (7)アリールチオ、
- (8)-CO₂D¹、
- (9)-C(O)NH(D¹)、
- (10)ハロアルキル、または
- (11)-OD¹である)であり、

10

R⁷⁰は、

- (a)低級アルキル、
- (b)水素、または
- (c)一または二置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に、
- (1)水素、
- (2)ハロ、
- (3)アルコキシ、
- (4)ハロアルキル、または
- (5)低級アルキルである)であり、

20

R⁷¹は、

- (a)ベンゾイルまたは一もしくは二置換ベンゾイル(ここで、置換基は、各々独立に、
- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、または
- (3)アルコキシである)、
- (b)ベンジルまたは一もしくは二置換ベンジル(ここで、置換基は、各々独立に、
- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、または
- (3)アルコキシである)、

30

(c)低級アルキル-ピリジニルまたは未置換、一もしくは二置換ピリジニル(ここで、置換基は、各々独立に、

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、または
- (3)アルコキシである)、

(d)-C(O)-ピリジニルまたは一もしくは二置換-C(O)-ピリジニル(ここで、置換基は、各々独立に、

40

- (1)ハロ、
- (2)低級アルキル、または
- (3)アルコキシである)、

- (e)水素、
- (f)アリール、
- (g)シクロアルキル、
- (h)シクロアルキルアルキルであり、

R⁷²は、

- (a)低級アルキル-CO₂D¹、または

50

- (d)Kであり、
 R^{73} は、未置換または一置換低級アルキル(ここで、置換基は、各々独立に、
 (a)ヒドロキシ、
 (b)アルコキシ、
 (c)ニトロ、
 (c)-NH₂、
 (d)アルキルアミノ、
 (e)ジアルキルアミノ、
 (f)カルボキシル、
 (g)カルボン酸エステル、または
 (h)カルボキサミドである)であり、 10
 R^{74} は、
 (a)水素、
 (b)低級アルキル、または
 (c)-C(O)R⁷⁶であり、
 R^{75} は、
 (a)低級アルキル、
 (b)ハロアルキル、
 (c)置換低級アルキル、
 (d)シクロアルキル、 20
 (e)未置換、一、二、または三置換フェニルまたはナフチル(ここで、置換基は、各々独立に、
 (1)ハロ、
 (2)アルコキシ、
 (3)-S(O)₀-低級アルキル、
 (4)ヒドロキシ、
 (5)-S(O)₀-ハロアルキル、
 (6)低級アルキル、
 (7)ハロアルキル、
 (8)-CO₂D¹、 30
 (9)-CO₂-低級アルキル、
 (10)-S(O)₂NR⁸(D¹)、
 (11)-低級アルキル-O-低級アルキル、
 (12)-CN、
 (13)低級アルキル-OD¹、
 (14)アリーラルコキシ、
 (15)-C(O)NR⁸(D¹)、または
 (16)アリールである)、
 (f)S、O、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の芳香族単環である、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、3、または4つの追加のN原子を有する原子数6の単環である、一、二、または三置換ヘテロアリール(ここで、置換基は、各々独立に、 40
 (1)ハロ、
 (2)アルコキシ、
 (3)-S(O)₂-低級アルキル、
 (4)ヒドロキシ、
 (5)-S(O)₀-ハロアルキル、
 (6)低級アルキル、
 (7)ハロアルキル、
 (8)-CO₂D¹、 50

- (9) -CO₂ -低級アルキル、
- (10) -S(O)₂NR⁸ (D¹)、
- (11) -低級アルキル-O-低級アルキル、
- (12) -N(D¹)S(O)₂-低級アルキル、
- (13) 低級アルキル-OD¹、
- (14) -N(D¹)S(O)₂-ハロアルキル、
- (15) -C(O)NR⁸ (D¹)、または
- (16) アリールである)であり、

R⁷⁶ は、

- (a) アルキル、
- (b) 置換アルキル、
- (c) アルキル-N(D¹)S(O)₂-アリール、
- (d) 置換アルキル-シクロアルキル、
- (e) 置換アルキル-複素環、または
- (f) アリールアルコキシであり、

10

R⁷⁷ は、

- (a) -OD¹、
- (b) アルコキシ、または
- (c) -NR⁷⁸R⁷⁹であり、

R⁷⁸ および R⁷⁹ は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) アルコキシ、
- (d) 低級アルキル、もしくは
- (e) 置換低級アルキルであるか、または

20

R⁷⁸ および R⁷⁹ は、それらが結合している窒素と一体として、複素環を形成し、

R⁸⁰ および R⁸¹ は、各々独立に、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、または
- (c) ハロであり、

30

R⁸⁹ および R^{89'} は、各々独立に、

- (a) 水素、もしくは
- (b) 低級アルキルであるか、または

R⁸⁹ および R^{89'} は、それらが結合している炭素と一体として、シクロアルキル環を形成し、

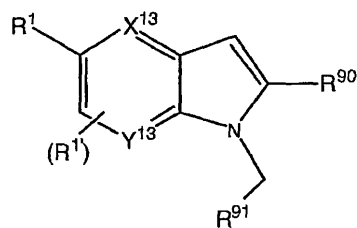
mは0~6の整数であり、

D¹、R¹、R⁸、R¹²、K、X⁵、a、p、およびoは本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式XIIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【0154】

40

本発明の別の態様においては、式(XIII)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



XIII

(式中、

X^{13} および Y^{13} は、各々独立に、

(a)=C(H)-、または

(b)=N-であり、

R^{90} は、

(a)低級アルキル、

(b)低級アルキル- OD^1 、

(c)アルケニル、

(d)低級アルキル-CN、

(e)低級アルキル- CO_2D^1 、

(f)アリール、

(g)複素環、または

(i)複素環アルキルであり、

R^{91} は、

(a)一、二、または三置換フェニル(ここで、置換基は、各々独立に、

(1)水素、

(2)ハロ、

(3)アルコキシ、

(4)アルキルチオ、

(5)CN、

(6)ハロアルキル、

(7)低級アルキル、

(8)- CO_2D^1 、

(9)- CO_2 -低級アルキル、

(10)低級アルキル- OD^1 、

(11)低級アルキル- $NR^{12}R^{13}$ 、

(12)低級アルキル- CO_2D^1 、または

(13)- OD^1 である、

(b)S、O、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、または3つの追加のN原子を有する原子数5の芳香族単環である、またはNである1つのヘテロ原子および選択的に1、2、3、または4つの追加のN原子を有する原子数6の単環である、一、二、または三置換ヘテロアリール(ここで、置換基は、各々独立に、

(1)水素、

(2)ハロ、

(3)アルコキシ、

(4)アルキルチオ、

(5)CN、

(6)ハロアルキル、

(7)低級アルキル、

(8)- CO_2D^1 、

(9)- CO_2 -低級アルキル、

10

20

30

40

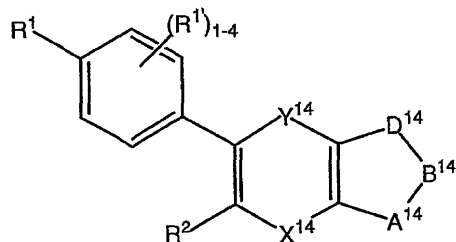
50

- (10) 低級アルキル-OD¹、
 (11) 低級アルキル-NR¹²R¹³、
 (12) 低級アルキル-CO₂D¹、または
 (13) -OD¹である)であり、

D¹、R¹、R^{1'}、R¹²、およびR¹³は本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式XIIIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【0155】

本発明の別の態様においては、式(XIV)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



XIV

- (式中、
 X¹⁴は、
 (a) -C(O)-、または
 (b) -C(S)-であり、
 Y¹⁴は、
 (a) -O-、または
 (b) -S-であり、
 A¹⁴-B¹⁴-D¹⁴-は、

- (a) $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-\text{CR}^5=\text{CR}^5-$;
 (b) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-$;
 (c) $-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (d) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^4)-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$;
 (e) $-\text{CR}^4(\text{R}^5)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;
 (f) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (g) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (h) $-\text{S}-\text{N}=\text{CR}^4-$;
 (i) $-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^4-$;
 (j) $-\text{CR}^4(\text{R}^5)-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})-$;
 (k) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (l) $-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (m) $-\text{CR}^4(\text{R}^5)-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$;
 (n) $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (o) $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4(\text{R}^5)-$;
 (p) $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-\text{C}(\text{O})-$;
 (q) $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$;
 (r) $-\text{O}-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$;
 (s) $-\text{S}-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$;
 (t) $-\text{NR}^3-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$;
 (u) $-\text{S}-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})-$;
 (v) $-\text{O}-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})-$; または
 (w) $-\text{NR}^3-\text{N}=\text{CR}^4-$;

10

20

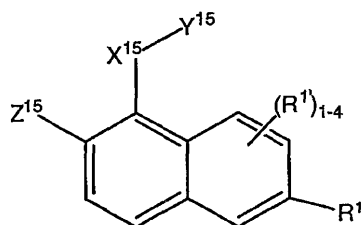
30

であり、

R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および $\text{R}^{5'}$ は本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式XIVの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【 0 1 5 6 】

本発明の別の態様においては式(XV)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



40

XV

(式中、

X^{15} は、

- (a) $-\text{C}(\text{O})-$ 、
 (b) $-\text{CH}_2-$ 、

50

- (c) $-\text{CH}(\text{OD}^1)-$ 、
- (d) $-\text{C}=\text{N}-\text{O}$ -低級アルキル、
- (e) $-\text{O}-$ 、
- (f) $-\text{S}(\text{O})_0-$ 、
- (g) $-\text{NR}^{92}$ 、または
- (g) 共有結合であり、

Y^{15} は、

- (a) アリール、または
- (b) シクロアルキルであり、

Z^{15} は、

- (a) 水素、
- (b) アルキル、
- (c) ハロアルキル、
- (d) シクロアルキル、
- (e) アルコキシ、
- (f) アルキルチオ、
- (g) シクロアルキルアルキルチオ、
- (h) シクロアルキルアルコキシ、
- (i) $-\text{OD}^1$ 、
- (j) ハロ、
- (k) シアノ、
- (l) $-\text{C}(\text{O})\text{OD}^1$ 、
- (m) $-\text{C}(\text{O})$ -低級アルキルであり、

R^{92} は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル、
- (c) $-\text{C}(\text{O})$ -低級アルキル、または
- (d) Kであり、

R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 D^1 、K、およびoは本明細書において規定するとおりであるが、

ただし、式XVの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある。

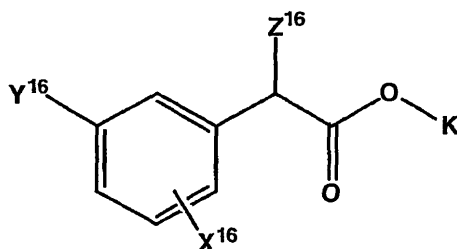
10

20

30

【0157】

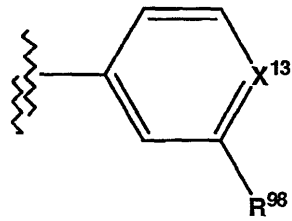
本発明の別の態様においては式(XVI)の化合物およびその薬学的に許容される塩を記載する：



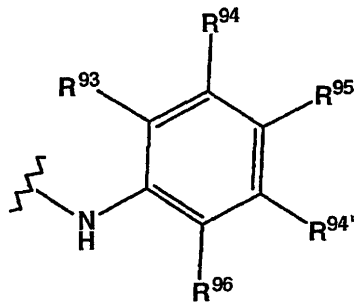
XVI

40

(式中、
 X^{16} は、
 (a)



または
(b)



10

であり、

Y^{16} は、

- (a)水素、
- (b)ハロゲン、
- (c)メチル、または
- (d)エチルであり、

20

Z^{16} は、

- (a)水素、または
- (b)メチルであり、

R^{93} は、

- (a)クロロ、または
- (b)フルオロであり、

30

R^{94} および $R^{94'}$ は、各々独立に、

- (a)水素、または
- (b)フルオロであり、

R^{95} は、

- (a)クロロ、
- (b)フルオロ、
- (c)水素、
- (d)メチル、
- (e)エチル、
- (f)メトキシ、
- (g)エトキシ、または
- (i)ヒドロキシであり、

40

R^{96} は、

- (a)クロロ、
- (b)フルオロ、
- (c)トリフルオロメチル、または
- (d)メチルであり、

R^{98} は、

- (a)低級アルキル、
- (b)低級アルケニル、

50

(c)アルコキシ、または

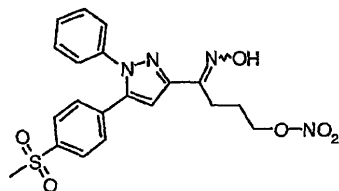
(d)アルキルチオであり、

KおよびX¹³は本明細書において規定するとおりであるが、ただし、式XVIの化合物はオキシム基またはヒドラゾン基を少なくとも1つ有する必要がある)。

【0158】

本発明の他の態様において、式IIのCOX-2選択的阻害剤のニトロソ化誘導体は、式(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI)、および(XXII)の化合物並びにその薬学的に許容される塩であり、

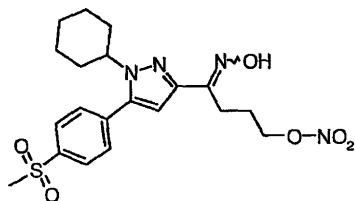
式(XVII)の化合物、1-(3-(1-ヒドロキシイミノ)-4-(ニトロオキシ)ブチル)-1-フェニルピラゾール-5-イル-4-(メチルスルホニル)ベンゼンは、



XVII

であり、

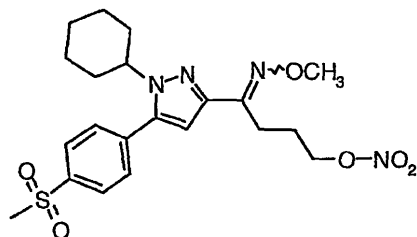
式(XVIII)の化合物、1-(1-シクロヘキシル-3-(1-(ヒドロキシイミノ)-4-(ニトロオキシ)ブチル)ピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンは、



XVIII

であり、

式(XIX)の化合物、1-(3-(2-アザ-2-メトキシ-1-(3-ニトロオキシ)プロピル)ビニル-1-シクロヘキシルピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンは、



XIX

であり、

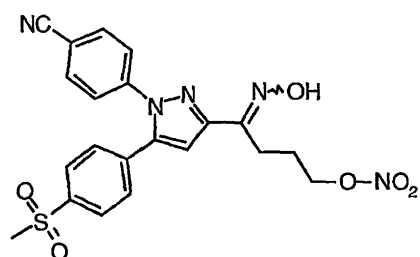
式(XX)の化合物、4-(3-(1-ヒドロキシイミノ)-5-(ニトロオキシ)ブチル)-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-ピラゾリルベンゼンカルボニトリルは、

10

20

30

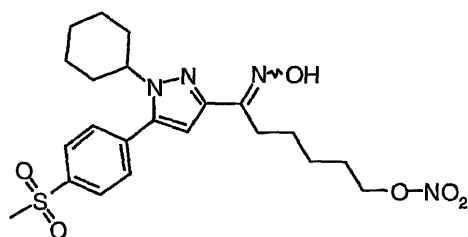
40



XX

であり、

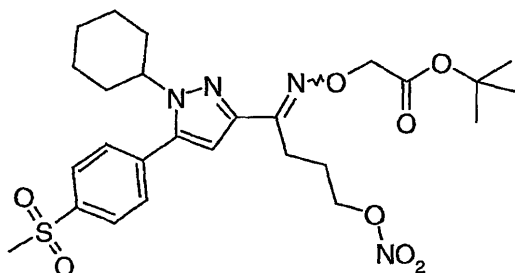
式(XXI)の化合物、1-(1-シクロヘキシル-3-(1-(ヒドロキシイミノ)-6-(ニトロオキシ)ヘキシル)-ピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンは、



XXI

であり、

式(XXII)の化合物、tert-ブチル 2-((1E)-2-{1-シクロヘキシル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-イル}-5-(ニトロオキシ)-1-アザペンテ-1-エニルオキシ)アセテートは、



XXII

である。

【0159】

本発明の別の態様においては、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI)、および(XXII)の化合物の代謝物並びにその薬学的に許容される塩を記載する。これらの代謝物には、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI)、および(XXII)の化合物の非ニトロソ化および/または非ニトロシル化誘導体、分解産物、加水分解産物等並びにその薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0160】

1つ以上の不斉炭素原子を有する本発明の化合物は、光学的に純粋なエナンチオマー、純粋なジアステレオマー、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーのラセミ混合物、ジアステレオマーのラセミ体またはジアステレオマーのラセミ体の混合物として存在してもよい。本発明は、このような異性体およびそれらの混合物を

10

20

30

40

50

全て本発明の範囲内に含む。

【0161】

本発明の別の態様は、本発明の新規化合物を製造する方法およびこのような方法に有用な中間体を提供する。反応は、試薬に適当な溶媒中で実施され、材料は実施される変換に好適である。分子に存在する官能性は、提案される化学的変換に一致しなければならないことは有機合成の当業者に理解される。これは、合成段階の順序、必要な保護基および脱保護条件に関して当業者による判断を必要とすることがある。出発物質の置換基は、記載されている方法の一部に必要な反応条件の一部に適合しないことがあるが、反応条件に適合する別の方法および置換基は当業者に容易に明らかになる。硫黄および酸素保護基の使用は、合成手法中に望ましくない反応が生じないようにチオール基およびアルコール基を保護するために既知であり、多数のこのような保護基が既知であり、例えば、GreeneおよびWuts、有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)、第3版、John Wiley & Sons、ニューヨーク(1999年)によって記載されている。

10

【0162】

本明細書に記載されている化学反応は、本発明の化合物を製造するための最も広域的な用途に関して一般的に開示されている。場合によっては、反応は、開示されている範囲に含まれる各化合物に対して、記載されているように適用可能でないこともある。このようなことが生じる化合物は当業者に容易に理解される。このような全ての場合において、反応は、当業者に既知の従来改良法によって、例えば、介在する基の適当な保護によって、別の従来試薬に変更することによって、反応条件の通常の変更等によって結果がうまくいくように実施しても、または本明細書に開示する他の反応もしくは従来反応が本発明の対応する化合物の製造に適用可能である。全ての製造方法において、全ての出発物質は既知であるか、または既知の出発物質から容易に製造される。

20

【0163】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、および(XVI)化合物は、本明細書に記載する方法および実施例に従って当業者が合成することができる。親COX-2阻害剤(すなわち、非ニトロソ化および/または非ニトロシル化COX-2阻害剤)の合成は、各々の開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、例えば、式(I)および(II)の親化合物は、米国特許第5,344,991号、同第5,393,790号、同第5,466,823号、同第5,474,995号、同第5,486,534号、同第5,504,215号、同第5,508,426号、同第5,510,496号、同第5,516,907号、同第5,521,207号、同第5,536,752号、同第5,550,142号、同第5,563,165号、同第5,616,601号、同第5,620,999号、同第5,677,318号、同第5,668,161号、同第5,691,374号、同第5,698,584号、同第5,710,140号、同第5,753,688号、同第5,859,257号、同第5,908,858号、同第5,945,539号、同第5,994,381号、同第6,080,876号、同第6,083,969号および同第6,071,954号並びに国際公開公報第91/19708号、国際公開公報第94/15932号、国際公開公報第94/26731号、国際公開公報第94/27980号、国際公開公報第95/00501号、国際公開公報第95/11883号、国際公開公報第95/15315号、国際公開公報第95/15316号、国際公開公報第95/15317号、国際公開公報第95/15318号、国際公開公報第95/18799号、国際公開公報第95/21817号、国際公開公報第95/30652号、国際公開公報第96/30656号、国際公開公報第96/03387号、国際公開公報第96/03392号、国際公開公報第96/03385号、国際公開公報第96/03387号、国際公開公報第96/03388号、国際公開公報第96/09293号、国際公開公報第96/09304号、国際公開公報第96/16934号、国際公開公報第96/19462号、国際公開公報第96/19463号、国際公開公報第96/19469号、国際公開公報第96/25405号、国際公開公報第96/36617号、国際公開公報第96/36623号、国際公開公報第97/11704号、国際公開公報第97/13755号、国際公開公報第97/27181号、国際公開公報第97/14691号、国際公開公報第97/16435号、国際公開公報第97/34882、国際公開公報第97/36863号、国際公開公報第97/40012号、国際公開公報第97/45420号、国際公開公報第98/00416号、国際公開公報第98/11080号、国際公開公報第98/22422号、国際公開公報第98/41516号、国際公開公報第98/46594号、国際公開公報第98/52937号、国際公開公報第99/15531号、国際公開公報第99/23087号、国際公開公報第99/33796

30

40

50

号、国際公開公報第99/25695号、国際公開公報第99/61016号、国際公開公報第99/62884号および国際公開公報第99/64415号並びに欧州特許出願第0 745 596 A1号、欧州特許出願第0 087 629 B1号、欧州特許出願第0 418 845 B1号、欧州特許出願第0 554 829 A2号、欧州特許出願第0 863 134 A1号、欧州特許出願第1 006 114 A1号に記載されており、式(III)の親化合物は、米国特許第5,733,909号、同第5,789,413号および同第5,849,943号並びに国際公開公報第96/13483号、国際公開公報第97/28120号および国際公開公報第97/28121号に記載されており、式(IV)の親化合物は、米国特許第5,861,419号および同第6,001,843号並びに国際公開公報第96/10012号、国際公開公報第96/16934号、国際公開公報第96/24585号、国際公開公報第98/03484号、国際公開公報第98/24584号、国際公開公報第98/47871号、国際公開公報第99/14194号および国際公開公報第99/14195号に記載されており、式(V)の親化合物は、米国特許第5,436,265号、同第5,510,368号、同第5,604,253号および同第5,639,780号並びに国際公開公報第96/37467号、国際公開公報第96/37468号、国際公開公報第96/37469号、国際公開公報第98/39330号および国際公開公報第00/40087号に記載されており、式(VI)の親化合物は米国特許第5,409,944号、同第5,604,260号、同第5,968,859号、同第5,776,984号、同第5,968,958号並びに国際公開公報第94/13635号、国際公開公報第94/20480号、国際公開公報第96/23786号、国際公開公報第97/03953号、国際公開公報第98/33769号および国際公開公報第99/15503号に記載されており、式(VII)の親化合物は、国際公開公報第98/41511号、国際公開公報第99/10331号、国際公開公報第99/10332号および国際公開公報第00/24719号に記載されており、式(VIII)の親化合物は、国際公開公報第98/47890号および国際公開公報第00/23443号に記載されており、式(IX)の親化合物は、米国特許第5,807,873号および国際公開公報第98/43966号に記載されており、式(X)の親化合物は米国特許第5,521,213号および同第5,552,422号並びに国際公開公報第96/06840号、国際公開公報第96/21667号、国際公開公報第96/31509号、国際公開公報第99/12930号、国際公開公報第00/08024号および国際公開公報第00/26216号に記載されており、式(XI)の親化合物は米国特許第5,776,967号、同第5,824,699号および同第5,830,911号並びに国際公開公報第98/04527号に記載されており、式(XII)の親化合物は米国特許第5,750,558号および同第5,756,531号並びに国際公開公報第97/41100号、国際公開公報第98/05639号、国際公開公報第98/21195号、国際公開公報第98/57924号、国際公開公報第99/05104号および国際公開公報第99/35130号に記載されており、式(XIII)の親化合物は国際公開公報第99/61436号に記載されており、式(IX)の親化合物は国際公開公報第00/10993号に記載されており、式(XV)の親化合物は国際公開公報第98/32732号に記載されており、式(XVI)の親化合物は国際公開公報第97/09977号、国際公開公報第99/11605号、国際公開公報第99/41224号、国際公開公報第01/23346号および国際公開公報第02/20090号に記載されている。次いで、COX-2阻害剤は、本明細書において実施例に記載する方法および当業者に既知の従来の方法を使用して、酸素、硫黄および/または窒素などの1つ以上の部位にニトロソ化および/またはニトロシル化することができる。例えば、化合物をニトロソ化および/またはニトロシル化する既知の方法は、各々の開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第5,380,758号および同第5,703,073号、国際公開公報第94/03421号、国際公開公報第94/04484号、国際公開公報第94/12463号、国際公開公報第95/09831号、国際公開公報第95/30641号、国際公開公報第97/27749号、国際公開公報第98/19672号、国際公開公報第00/25776号、国際公開公報第01/00563号および国際公開公報第01/04082号、国際公開公報第01/10814号、国際公開公報第01/45703号ならびにOaeら、Org. Prep. Proc. Int., 15(3):165-198(1983)に記載されている。本明細書の実施例およびこれらの参照文献に記載されている化合物をニトロソ化および/またはニトロシル化する方法を当業者が使用して、本明細書に記載するニトロソ化および/またはニトロシル化COX-2阻害剤のいずれかを製造することができる。

【0164】

本発明の化合物は、酸素(ヒドロキシル縮合)、硫黄(スルフヒドリル縮合)および/または窒素などの1つ以上の部位を介してニトロソ化および/またはニトロシル化されているCOX-2阻害剤を含む。本発明のニトロソ化および/またはニトロシル化COX-2阻害剤は、生物

学的に活性な形態の一酸化窒素(すなわち、一酸化窒素)を供与、転移または放出する。

【0165】

一酸化窒素は3つの型： NO^- (ニトロキシル)、 $\text{NO}\cdot$ (非荷電の一酸化窒素)および NO^+ (ニトロソニウム)で存在することができる。 $\text{NO}\cdot$ は、反応性が高く、寿命の短い種で、細胞毒性を生じる可能性がある。 NO の薬理効果は、送達される形態に依存するので、このことは重大である。一酸化窒素ラジカル($\text{NO}\cdot$)とは対照的に、ニトロソニウム(NO^+)は O_2 または O_2^- 種と反応せず、 NO^+ および NO^- を転移および/または放出することができる官能基も、多数の酸化還元金属の存在下において分解しない。結果として、荷電した NO 等価物(正および/または負)の投与は、生物学的に活性な NO を望ましい作用部位に送達するより効果的な手段である。

10

【0166】

本発明において使用が考慮されている化合物(例えば、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されていてもよい $\text{C}_{0\text{X}-2}$ 選択的阻害剤)は、選択的に、一酸化窒素および一酸化窒素を放出する化合物または生物学的に活性な形態の一酸化窒素を、細胞膜上などの目的の作用部位にインビボにおいて直接もしくは間接的に送達もしくは転移する化合物と併用使用される。

【0167】

「一酸化窒素」という用語は、非荷電の一酸化窒素($\text{NO}\cdot$)および荷電一酸化窒素種、好ましくはニトロソニウムイオン(NO^+)およびニトロキシリオン(NO^-)などの荷電一酸化窒素種を含む。一酸化窒素の反応型はガス状の一酸化窒素によって提供されうる。一酸化窒素を放出、送達または転移する化合物は構造式 $\text{F}-\text{NO}$ (式中、 F は一酸化窒素を放出、送達または転移する部分である)を有し、意図された目的のために活性な形態で目的の作用部位に一酸化窒素を提供する任意の全てのこのような化合物を含む。「 NO 付加物」という用語は、一酸化窒素を放出、送達または転移する任意の化合物を含み、例えば、 S -ニトロソチオール、亜硝酸塩、硝酸塩、 S -ニトロチオール、シドノニミン、2-ヒドロキシ-2-ニトロソヒドラジン、(NONOates)、(E)-アルキル-2-((E)-ヒドロキシイミノ)-5-ニトロ-3-ヘキセンアミド(FK-409)、(E)-アルキル-2-((E)-ヒドロキシイミノ)-5-ニトロ-3-ヘキセンアミン、 N -(($2\text{Z}, 3\text{E}$)-4-エチル-2-(ヒドロキシイミノ)-6-メチル-5-ニトロ-3-ヘプテニル)-3-ピリジンカルボキサミド(FR 146801)、ニトロソアミン、フロキサソおよび一酸化窒素を合成する内因性酵素の基質が挙げられる。 NONOates には、(Z)-1-(N -メチル- N -(6-(N -メチル-アンモニオヘキシル)アミノ)ジアゼン-1-イウム-1,2-ジオレート(「 MAHMA/NO 」)、(Z)-1-(N -(3-アミノプロピル)- N -(n -プロピル)アミノ)ジアゼン-1-イウム-1,2-ジオレート(「 PAPA/NO 」)、(Z)-1-(N -(3-アミノプロピル)- N -(4-(3-アミノプロピルアンモニオ)ブチル)-アミノ)ジアゼン-1-イウム-1,2-ジオレート(スペルミン NONOate または「 SPER/NO 」)および(Z)-1-(N, N -ジエチルアミノ)ジアゼニウム-1,2-ジオレートナトリウム(ジエチルアミン NONOate または「 DEA/NO 」)ならびにそれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。 NONOates は、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第6,232,336号、同第5,910,316号および同第5,650,447号にも記載されている。

20

30

「 NO 付加物」は、生物学的に活性な形態の一酸化窒素の未処理の状態では反応性が高い種々の結合部位または人工的に提供した種々の結合部位がモノニトロシル化、ポリニトロシル化、モノニトロソ化および/またはポリニトロソ化されていてもよい。

40

【0168】

あるグループの NO 付加物は、少なくとも1つの $-\text{S}-\text{NO}$ 基を含む化合物である S -ニトロソチオールである。これらの化合物には、 S -ニトロソ-ポリペプチド(「ポリペプチド」という用語は、確認されている生物学的機能を持たないタンパク質およびポリアミノ酸ならびにそれらの誘導体を含む)、 S -ニトロシル化アミノ酸(天然型および合成アミノ酸ならびにそれらの立体異性体およびラセミ混合物ならびにそれらの誘導体を含む)、 S -ニトロシル化糖、修飾または未修飾の S -ニトロシル化オリゴヌクレオチド(好ましくは、少なくとも5つのヌクレオチド、さらに好ましくは5~200のヌクレオチド)、直鎖状または分岐鎖状で、飽和または不飽和の置換または未置換脂肪族または芳香族 S -ニトロシル化炭化水素ならびに

50

S-ニトロソ複素環化合物が挙げられる。S-ニトロソチオールおよびそれらを製造する方法は、各々の開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第5,380,758号および同第5,703,073号、国際公開公報第97/27749号、国際公開公報第98/19672号ならびにOaeら、Org. Prep. Proc. Int., 15 (3): 165-198 (1983)に記載されている。

【0169】

本発明の別の態様は、ニトロソ化基が含硫アミノ酸およびその誘導体の硫黄基に結合しているS-ニトロソアミノ酸である。このような化合物には、例えば、S-ニトロソ-N-アセチルシステイン、S-ニトロソ-カプトプリル、S-ニトロソ-N-アセチルペニシラミン、S-ニトロソホモシステイン、S-ニトロソ-システイン、S-ニトロソ-グルタチオン、S-ニトロソ-システニル-グリシン等が挙げられる。

10

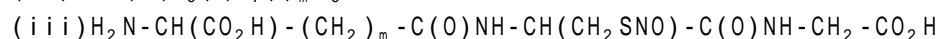
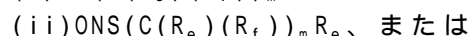
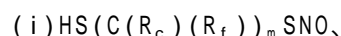
【0170】

好適なS-ニトロシル化タンパク質には、組織プラスミノゲン活性化因子(TPA)およびカテプシンBなどの酵素、リポタンパク質などの輸送タンパク質、ヘモグロビンおよび血清アルブミンなどのヘムタンパク質、免疫グロブリン、抗体およびサイトカインなどの生物学的防御タンパク質を含む種々の機能的クラスの、チオールを含有するタンパク質(NO基が、アミノ酸またはアミノ酸誘導体の1つ以上の硫黄基に結合している)が挙げられる。このようなニトロシル化タンパク質は、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、国際公開公報第93/09806号に記載されている。例として、タンパク質の1つ以上のチオールまたは他の求核中心が修飾されているポリニトロシル化アルブミンが挙げられる。

20

【0171】

好適なS-ニトロソチオールの他の例には以下が挙げられる：



(式中、 m は2~20の整数であり、 R_e および R_f は、各出現時において独立に、水素、アルキル、シクロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール複素環、シクロアルキルアルキル、複素環アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルコキシハロアルキル、ハロアルコキシ、スルホン酸、スルホン酸エステル、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、アリールアルコキシ、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、アミノアルキル、アミノアリール、アリール、アリールアルキル、カルボキサミド、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アミジル、カルボキシル、カルバモイル、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、エステル、カルボン酸エステル、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、ハロアルコキシ、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニル、アリールスルホニルオキシ、尿素、ニトロ、-T-Q'もしくは $-(\text{C}(\text{R}_g)(\text{R}_h))_k-\text{T}-\text{Q}'$ であるか、または R_e および R_f は、一緒になって、オキシ、メタンチアール、複素環、シクロアルキル基、オキシム、ヒドラゾンまたは架橋シクロアルキル基であり、 Q' は $-\text{NO}$ または $-\text{NO}_2$ であり、Tは独立に、共有結合、カルボニル、酸素、 $-\text{S}(0)$ 、-または $-\text{N}(\text{R}_a)\text{R}_i-$ (式中、 o は0~2の整数であり、 R_a は孤立電子対、水素、またはアルキル基であり、 R_i は水素、アルキル、アリール、アルキルカルボン酸、アリールカルボン酸、アルキルカルボン酸エステル、アリールカルボン酸エステル、アルキルカルボキサミド、アリールカルボキサミド、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニル、アリールスルホニルオキシ、アリールスルホニル、スルホンアミド、カルボキサミド、カルボン酸エステル、アミノアルキル、アミノアリール、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{T}-\text{Q}')(\text{R}_g)(\text{R}_h)$ または $-(\text{N}_2\text{O}_2)^- \cdot \text{M}^+$ (式中、 M^+ は有機または無機陽イオンである)であるが、ただし R_i が $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{T}-\text{Q}')(\text{R}_g)(\text{R}_h)$ または $-(\text{N}_2\text{O}_2)^- \cdot \text{M}^+$ である場合には、「-T-Q'」は水素、アルキル基、アルコキシアルキル基、アミノアルキル基、ヒドロキシ基ま

30

40

50

たはアリール基であってもよい)であり、

R_g および R_h は、各出現時において独立に R_e であり、

R_e および R_f が複素環であるかまたは R_e および R_f が一緒になって複素環である場合には、 R_i は、その基に含まれる任意の二置換窒素の置換基であってもよい(ここで、 R_i は本明細書において規定するとおりである)。

【0172】

ニトソチオールは、種々の合成方法によって製造することができる。一般に、先ずチオール前駆体を製造し、次いで、S-ニトロソ誘導体を産生する酸性条件下において(pHは約2.5である)チオール基を NaNO_2 でニトロソ化することによってS-ニトソチオール誘導体に変換する。この目的に使用することができる酸には、硫酸水溶液、酢酸水溶液および塩酸水溶液が挙げられる。チオール前駆体は、不活性溶媒中で、亜硝酸tert-ブチルなどの有機亜硝酸塩またはテトラフルオロホウ酸ニトロソニウムなどのニトロソニウム塩と反応させることによってニトロシル化することができる。

10

【0173】

NO付加物が、一酸化窒素を供与、転移または放出する化合物である、本発明に使用する別のグループのNO付加物には、少なくとも1つのON-OまたはON-N基を含む化合物が挙げられる。少なくとも1つのON-OまたはON-N基を含む化合物は、好ましくは、ON-O-またはON-N-ポリペプチド(「ポリペプチド」という用語は、確認されている生物学的機能を持たないタンパク質およびポリアミノ酸ならびにそれらの誘導体を含む)、ON-O-またはON-N-アミノ酸(天然型および合成アミノ酸ならびにそれらの立体異性体およびラセミ混合物を含む)、ON-O-またはON-N-糖、ON-O-もしくはON-N-修飾または未修飾オリゴヌクレオチド(少なくとも5つのヌクレオチド、好ましくは5~200のヌクレオチドを含む)、直鎖状もしくは分岐鎖状で、飽和もしくは不飽和の、脂肪族もしくは芳香族の置換もしくは未置換ON-O-またはON-N-炭化水素、ならびにON-O-、ON-N-またはON-C-複素環化合物である。

20

20

【0174】

本発明に使用する別のグループのNO付加物には、 $\text{O}_2\text{N-O-}$ 、 $\text{O}_2\text{N-N-}$ または $\text{O}_2\text{N-S-}$ 基を少なくとも1つ含む化合物などの、一酸化窒素を供与、転移または放出する硝酸塩が挙げられる。これらの化合物の中では、 $\text{O}_2\text{N-O-}$ 、 $\text{O}_2\text{N-N-}$ または $\text{O}_2\text{N-S-}$ ポリペプチド(「ポリペプチド」という用語は、確認されている生物学的機能を持たないタンパク質およびポリアミノ酸ならびにそれらの誘導体を含む)、 $\text{O}_2\text{N-O-}$ 、 $\text{O}_2\text{N-N-}$ または $\text{O}_2\text{N-S-}$ アミノ酸(天然型および合成アミノ酸ならびにそれらの立体異性体およびラセミ混合物を含む)、 $\text{O}_2\text{N-O-}$ 、 $\text{O}_2\text{N-N-}$ または $\text{O}_2\text{N-S-}$ 糖、 $\text{O}_2\text{N-O-}$ 、 $\text{O}_2\text{N-N-}$ もしくは $\text{O}_2\text{N-S-}$ 修飾または未修飾オリゴヌクレオチド(少なくとも5つのヌクレオチド、好ましくは5~200のヌクレオチドを含む)、直鎖状もしくは分岐鎖状で、飽和もしくは不飽和の、脂肪族もしくは芳香族の置換もしくは未置換 $\text{O}_2\text{N-O-}$ 、 $\text{O}_2\text{N-N-}$ または $\text{O}_2\text{N-S-}$ 炭化水素、ならびに $\text{O}_2\text{N-O-}$ 、 $\text{O}_2\text{N-N-}$ または $\text{O}_2\text{N-S-}$ 複素環化合物が好ましい。 $\text{O}_2\text{N-O-}$ 、 $\text{O}_2\text{N-N-}$ または $\text{O}_2\text{N-S-}$ 基を少なくとも1つ含む化合物の好ましい例には、二硝酸イソソルピド、一硝酸イソソルピド、クロニレート(clonitrate)、四硝酸エリスリチル、六硝酸マンニトール、ニトログリセリン、ペンタエリスリトール四硝酸、ペントリニトール(pentritol)、硝酸プロパチルならびに例えば、SPM 3672、SPM 5185、SPM 5186、ならびに各々の開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第5,284,872号、同第5,428,061号、同第5,661,129号、同第5,807,847号および同第5,883,122号ならびに国際公開公報第97/46521号、国際公開公報第00/54756号および国際公開公報第03/013432号に開示されているものなどのスルフヒドリル含有アミノ酸との有機硝酸塩が挙げられる。

30

40

【0175】

別のグループのNO付加物は、一酸化窒素を供与、転移または放出するN-オキソ-N-ニトロソアミンであり、式： $\text{R}^1\text{-N}(\text{O-M}^+)\text{-NO}$ (式中、 R^1 および R^2 は、各出現時において独立に、ポリペプチド、アミノ酸、糖、修飾または未修飾オリゴヌクレオチド、直鎖状もしくは分岐鎖状で、飽和もしくは不飽和の、脂肪族もしくは芳香族の置換もしくは未置換炭化水素または複素環基であり、 M^+ は、例えば、アルキル置換アンモニウム陽イオン

50

または第I族金属の陽イオンなどの有機または無機陽イオンである)によって表される。

【0176】

本発明は、内因性NOを刺激するもしくは内因性内皮由来弛緩因子(EDRF)のレベルをインビボにおいて上昇させるか、または一酸化窒素シンターゼの基質である化合物にも関する。このような化合物には、例えば、L-アルギニン、L-ホモアルギニン、ニトロソ化およびニトロシル化類似物(例えば、ニトロソ化L-アルギニン、ニトロシル化L-アルギニン、ニトロソ化N-ヒドロキシ-L-アルギニン、ニトロシル化N-ヒドロキシ-L-アルギニン、ニトロソ化L-ホモアルギニンおよびニトロシル化L-ホモアルギニン)を含むN-ヒドロキシ-L-アルギニン、例えば、シトルリン、オルニチン、グルタミン、リジンを含むL-アルギニンの前駆体および/または生理学的に許容されうる塩、これらのアミノ酸の少なくとも1つを含むポリペプチド、酵素アルギナーゼの阻害剤(例えば、N-ヒドロキシ-L-アルギニンおよび2(S)-アミノ-6-ボロノヘキサン酸)、例えば、ピルビン酸塩、ピルビン酸塩前駆体、炭素原子数4以上の α -ケト酸、炭素原子数4以上の β -ケト酸の前駆体を含む一酸化窒素媒介物質および/または生理学的に許容されうる塩(開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、国際公開公報第03/017996号に開示されている)ならびに一酸化窒素シンターゼの基質、サイトカイン、アデノシン、ブラジキニン、カルレチクリン、ピサコジルおよびフェノールフタレインが挙げられる。EDRFは内皮によって分泌される血管弛緩因子であり、一酸化窒素(NO)または密接に関連するその誘導体として同定されている(Palmerら、Nature, 327: 524-526(1987)、Ignarroら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84: 9265-9269(1987))。

10

20

【0177】

本発明はまた、本発明の化合物および組成物は、例えば、ステロイド、NSAID、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、ロイコトリエン B_4 (LTB_4)受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン A_4 (LTA_4)加水分解酵素阻害剤、5-HT α 受容体アンタゴニスト、抗腫瘍薬、抗血小板薬、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去薬、利尿薬、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、誘導性一酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛薬、ヘリコバクター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤等およびそれらの2つ以上の混合物との併用などの他の従来の抗炎症化合物と部分的または完全に代わるものとして、併用療法のための治療薬と併用使用することができるという発見にも基づいている。

30

【0178】

ロイコトリエン A_4 (LTA_4)加水分解酵素阻害剤は、ロイコトリエン A_4 (LTA_4)加水分解酵素を、 IC_{50} が約 $10\mu\text{m}$ 未満、好ましくは IC_{50} が約 $1\mu\text{m}$ 未満で選択的に阻害する化合物をいう。好適な LTA_4 加水分解酵素阻害剤には、RP-64966、(S,S)-3-アミノ-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシ酪酸ベンジルエステル、N-(2(R)-(シクロヘキシルメチル)-3-(ヒドロキシカルバモイル)プロピオニル)-L-アラニン、7-(4-(4-ウレイドベンジル)フェニル)ヘプタン酸および3(3-(1E,3E-テトラデカジエニル)-2-オキシラニル)安息香酸リチウム塩およびそれらの2つ以上の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0179】

好適な LTB_4 受容体アンタゴニストには、エブセレン、リナゾラスト、オンタゾラスト、WAY 121006、Bay-x-1005、BI-RM-270、CGS-25019C、ETH-615、MAFP、TMK-688、T-0757、LY 213024、LY 210073、LY 223982、LY 233469、LY 255283、LY 264086、LY 292728およびLY293111、ONO-LB457、ONO-4057およびONO-LB-448、S-2474、カルシトロール、PF 10042、Pfizer 105696、RP 66153、SC-53228、SC-41930、SC-50605、SC-51146およびSC-53228、SB-201146およびSB-209247、SKF-104493、SM 15178、TMK-688、BPC 15およびそれらの2つ以上の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい LTB_4 受容体アンタゴニストはカルシトロール、エブセレン、Bay-x-1005、CGS-25019C、ETH-615、LY293111、ONO-4057およびTMK-688ならびにそれらの2つ以上の混合物である。

40

【0180】

好適な5-LO阻害剤には、A-76745、78773およびABT761、Bay-x-1005、CMI-392、E-3040

50

、EF-40、F-1322、ML-3000、PF-5901、R-840、リロピロックス、フロブフェン(flobufen)、リナゾラスト(linasolast)、ロナポレン(lonapoline)、マソプロコール(masoprocol)、オンタゾラスト(ontasolast)、テニダップ、ジロイトン、プランルカスト、テポキサリン、リロピロックス、フレゼラスチン(flezalastine)塩酸塩、エナザドレム(enazadrem)リン酸塩およびブナプロラスト(bunaprolast)ならびにそれらの2つ以上の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な5-L0阻害剤はまた、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、国際公開公報第97/29776号に十分に記載されている。

【0181】

好適な5-HTアゴニストには、リザトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレプトリプタン(eleptriptan)、アルモトリプタン、麦角アルカロイド、ALX 1323、Merck L 741604 SB 220453およびLAS 31416が挙げられるが、これらに限定されない。好適な5-HTアゴニストは国際公開公報第0025779号および国際公開公報第00/48583号に詳細に記載されている。5-HTアゴニストは、5-HT₁アゴニスト、5-HT_{1B}アゴニストおよび5-HT_{1D}アゴニスト等を含むが、これらに限定されない、任意の5-HT受容体のアゴニストである化合物をいう。

10

【0182】

好適なステロイドには、ブデソニド、デキサメサドン、コルチコステロン、プレドニゾン等が挙げられるが、これらに限定されない。好適なステロイドは、CD-ROM版のMerck Index、第13版などの文献にさらに記載されている。

【0183】

好適なHMG CoA阻害剤には、例えば、スクアレン合成酵素阻害剤、ベンゾジアゼピンスクアレンシンターゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤などのレダクターゼおよびシンターゼ阻害剤、アシル-コエンザイムA、胆汁酸捕捉剤(bile acid sequestrant)、コレステロール吸収阻害剤等が挙げられるが、これらに限定されない。好適なHMG CoA阻害剤には、シンバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン等が挙げられ、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第6,245,797号および99/20110号にさらに詳細に記載されている。

20

【0184】

好適なNSAIDには、アセトアミノフェン、アスピリン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン等が挙げられるが、これらに限定されない。好適なNSAIDは、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、GoodmanおよびGilman、治療の薬理学的基礎(The Pharmacological Basis of Therapeutics)(第9版)、McGraw-Hill、1995年、617~657ページ、CD-ROM版のMerck Index、第13版およびNitroMed Inc.に付与された米国特許第6,057,347号および同第6,297,260号などの文献に詳細に記載されている。

30

【0185】

好適なH₂受容体アンタゴニストには、シメチジン、ロキサチジン、ラニチジン等が挙げられるが、これらに限定されない。好適なH₂受容体アンタゴニストは、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、GoodmanおよびGilman、治療の薬理学的基礎(The Pharmacological Basis of Therapeutics)(第9版)、McGraw-Hill、1995年、901~915ページ、CD-ROM版のMerck Index、第13版などの文献に詳細に記載されている。

40

【0186】

好適な抗腫瘍剤には、5-FU-フィブリノーゲン、アカンチ葉酸(acanthifolic acid)、アミノチアジアゾール、アルトレタミン、アナキシロン(anaxirone)、アクラルピシン等が挙げられるが、これらに限定されない。好適な抗悪性腫瘍剤は、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第6,025,353号および国際公開公報第00/38730号にも記載されている。

【0187】

好適な抗血小板薬には、アスピリン、チクロピジン、ジピリダモール、クロピドグレル

50

、糖タンパク質IIb/IIIa受容体アンタゴニスト等が挙げられるが、これらに限定されない。好適な抗血小板薬は、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、国際公開公報第99/45913号にも記載されている。本発明の好ましい態様において、抗血小板薬はアスピリンであり、さらに好ましくは低用量アスピリン(すなわち、75 mg~100 mg/日)である。

【0188】

好適なトロンビン阻害剤には、N'-((1-(アミノイミノメチル)-4-ピペリジニル)メチル)-N-(3,3-ジフェニルプロピニル)-L-プロリンアミド)、3-(2-フェニルエチルアミノ)-6-メチル-1-(2-アミノ-6-メチル-5-メチレン-カルボキサミドメチルピリジニル)-2-ピラジノン、3-(2-フェネチルアミノ)-6-メチル-1-(2-アミノ-6-メチル-5-メチレンカルボキサミドメチルピリジニル)-2-ピリジノン等が挙げられるが、これらに限定されない。好適なトロンビン阻害剤は、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、国際公開公報第00/18352号にも記載されている。

10

【0189】

好適なトロンボキサン阻害剤には、トロンボキサンシターゼ阻害剤、トロンボキサン受容体アンタゴニスト等が挙げられるが、これらに限定されない。好適なトロンボキサン阻害剤は、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、国際公開公報第01/87343号にも記載されている。

【0190】

好適なうっ血除去薬には、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードフェドリン(pseudophedrine)、オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、レボ-デソキシエフェドリン等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0191】

好適な鎮咳剤には、コデイン、ヒドロコデイン、カラミフェン、カルベタペンタン、デキストロメトルファン等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0192】

好適なプロトンポンプ阻害剤には、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール等が挙げられるが、これらに限定されない。好適なプロトンポンプ阻害剤は、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、GoodmanおよびGilman、治療の薬理学的基礎(The Pharmacological Basis of Therapeutics)(第9版)、McGraw-Hill、1995年、901~915ページ; CD-ROM版のMerck Index、第13版およびNitroMed Inc.に付与された国際公開公報第00/50037号などの文献に詳細に記載されている。

30

【0193】

本発明の化合物および組成物は、オピオイド、ならびに麻薬性鎮痛薬、 μ 受容体アンタゴニスト、 κ 受容体アンタゴニスト、非麻薬性(すなわち、非耽溺性)鎮痛薬、モノアミン取り込み阻害剤、アデノシン調節剤、カンナビノイド誘導体、ニューロキニン1受容体アンタゴニスト、サブスタンスPアンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネル遮断剤、N-メチル-D-アスパルテート受容体アンタゴニストおよびそれらの2つ以上の混合物を含むが、これらに限定されない他の鎮痛薬との併用療法にも使用することができる。好ましい併用療法は、モルヒネ、メペリジン、コデイン、ペンタゾシン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、メブタジノール、ヒドロコドン、オキシコドン、メサドン、トラマドール((+)エナンチオマー)、Dup 747、ディノルフィンA、エナドリン、RP-60180、HN-11608、E-2078、ICI-204448、アセトアミノフェン(パラセタモール)、プロボキシフェン、ナルブフィン、E-4018、フィレナドール(filenadol)、ミルテンタニル(mirtentamil)、アミトリプチリン、DuP631、トラマドール((-)エナンチオマー)、GP-531、アカデシン(acadesine)、AKI-1、AKI-2、GP-1683、GP-3269、4030W9 2、トラマドールラセミ体、ディノルフィンA、E-2078、AXC3742、SNX-111、ADL2-1294、ICI-204448、CT-3、CP-99,994、CP-99,994およびそれらの2つ以上の混合物との併用である

40

50

と思われる。

【0194】

本発明の化合物および組成物は、誘導性一酸化窒素シンターゼ(iNOS)阻害剤と併用使用することもできる。好適なiNOS阻害剤は、開示内容が全体として参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第5,132,453号および同第5,273,875号ならびに国際公開公報第97/38977号および国際公開公報第99/18960号に開示されている。

【0195】

本発明は、本明細書に記載する化合物および組成物の治療的有効量の投与は、例えば、頭痛、片頭痛、術後疼痛、歯痛、筋肉痛および癌による疼痛を含むが、これらに限定されない疼痛の治療における鎮痛、リウマチ熱、インフルエンザまたは他のウィルス感染症に
10
関連する症状、普通感冒、腰および頸部痛、月経困難症、頭痛、歯痛、捻挫、筋違い(strain)、筋炎、神経痛、滑膜炎を含むが、これらに限定されない発熱の治療のための解熱、関節リウマチ、変形性関節疾患(骨関節炎)、脊椎関節症(spondyloarthropathies)、痛風関節炎、全身性エリテマトーデスおよび若年性関節炎を含むが、これらに限定されない関節炎などの炎症、疼痛(慢性および急性)および発熱を治療するために有効であるという発見にも基づいている。例えば、本発明の少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2
20
選択的阻害剤の治療的有効量を患者に投与することができる。別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤および一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性EDRFもしくは一酸化窒素レベルを上昇させるか、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物の治療的有効量を患者に投与することができる。さらに別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2
30
選択的阻害剤と、ステロイド、非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、ロイコトリエンB₄(LTB₄)受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンA₄(LTA₄)加水分解酵素阻害剤、5-HT₂アンタゴニスト、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルイルコエンザイムA(HMG CoA)阻害剤、H₂アンタゴニスト、抗腫瘍薬、抗血小板薬、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去薬、利尿薬、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、誘導性一酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛薬、ヘリコバク
40
ター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤を含むが、これらに限定されない少なくとも1つの治療薬と、一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性EDRFもしくは一酸化窒素レベルを上昇させるか、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物の治療的有効量を患者に投与することができる。本発明の化合物は別個に投与してもまたは組成物の形態で投与してもよい。

【0196】

本発明の別の態様は、本明細書に記載する化合物および/または組成物の治療的有効量を必要としている患者に投与することによって、消化管疾患を治療する方法および/またはCOX-2選択的阻害剤の消化管特性を改善する方法を提供する。このような消化管疾患は、
40
例えば、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性潰瘍、胃酸過多症、消化不良、胃不全麻痺、ゾリンジャー-エリソン症候群、胃食道逆流疾患、細菌感染症(例えば、ヘリコバクター・ピロリ関連疾病を含む)、短腸(吻合)症候群、全身性肥満細胞症もしくは好塩基球性白血病および高ヒスタミン血症に関連する分泌過多状態、ならびに例えば、脳外科的手術、頭部外傷、重症の身体的外傷または火傷によって生じる出血性消化性潰瘍を含む上部消化管(例えば、食道、胃、十二指腸、空腸)の任意の疾病または疾患をいう。例えば、本発明の少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2
50
選択的阻害剤の治療的有効量を患者に投与することができる。別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤および一酸化

窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性EDRFもしくは一酸化窒素レベルを上昇させるか、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物の治療的有効量を患者に投与することができる。さらに別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、ステロイド、非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、ロイコトリエンB₄(LTB₄)受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンA₄(LTA₄)加水分解酵素阻害剤、5-HTアゴニスト、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルルコエンザイムA(HMG CoA)阻害剤、H₂アンタゴニスト、抗腫瘍薬、抗血小板薬、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去薬、利尿薬、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、誘導性一酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛薬、ヘリコバクター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤を含むが、これらに限定されない少なくとも1つの治療薬と、一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性EDRFもしくは一酸化窒素レベルを上昇させるか、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物の治療的有効量を患者に投与することができる。本発明の化合物は別個に投与してもまたは組成物の形態で投与してもよい。

10

【0197】

本発明のさらに別の態様は、本明細書に記載する化合物および/または組成物の治療的有効量を必要としている患者に投与することによって(例えば、潰瘍治癒、骨粗鬆症を含む骨治癒などの)創傷治癒を促進する方法を提供する。創傷は、組織の損失によって特徴付けられる任意の病変をいうもので、それを含み、潰瘍、切創、火傷、骨折、整形手技、創傷の苦痛(wound infliction)等が挙げられるが、これらに限定されない。潰瘍は、組織の損失によって特徴付けられる上部消化管内層の病変をいい、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎等が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本発明の少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤の治療的有効量を患者に投与することができる。別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤および一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性EDRFもしくは一酸化窒素レベルを上昇させるか、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物の治療的有効量を患者に投与することができる。さらに別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、少なくとも1つの治療薬と、選択的に少なくとも1つの一酸化窒素ドナーの治療的有効量を患者に投与することができる。本発明の化合物は別個に投与してもまたは組成物の形態で投与してもよい。

20

30

【0198】

本発明の別の態様は、本明細書に記載する化合物および/または組成物の治療的有効量を必要としている患者に投与することによって(例えば、腎毒性、呼吸器毒性などの)腎毒性および他の毒性を軽減するまたは回復する方法を提供する。例えば、本発明の少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤の治療的有効量を患者に投与することができる。別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤および少なくとも1つの一酸化窒素ドナーの治療的有効量を患者に投与することができる。さらに別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、少なくとも1つの治療薬と、選択的に少なくとも1つの一酸化窒素ドナーの治療的有効量を患者に投与することができる。本発明の化合物は別個に投与してもまたは組成物の形態で投与してもよい。

40

【0199】

50

本発明の別の態様は、本明細書に記載する化合物および/または組成物の治療的有効量を必要としている患者に投与することによって、COX-2のレベルの上昇によって生じる疾患を治療または予防する方法を提供する。例えば、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている、本発明の少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤の治療的有効量を患者に投与することができる。別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤および一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性EDRFもしくは一酸化窒素レベルを上昇させるか、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物の治療的有効量を患者に投与することができる。さらに別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、ステロイド、非ステロイド性抗炎症化合物(NSAID)、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、ロイコトリエン B_4 (LTB $_4$)受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン A_4 (LTA $_4$)加水分解酵素阻害剤、5-HT A ゴニスト、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA(HMG CoA)阻害剤、 H_2 アンタゴニスト、抗腫瘍薬、抗血小板薬、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去薬、利尿薬、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、誘導性一酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛薬、ヘリコバクター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤を含むが、これらに限定されない少なくとも1つの治療薬と、選択的に、一酸化窒素を供与、転移、もしくは放出する、または内因性EDRFもしくは一酸化窒素レベルを上昇させるか、または一酸化窒素シンターゼの基質である少なくとも1つの化合物の治療的有効量を患者に投与することができる。本発明の化合物は別個に投与してもまたは組成物の形態で投与してもよい。

10

20

【0200】

COX-2レベルの上昇によって生じる疾患(例えば、COX-2媒介性疾患)には、血管形成、関節炎、喘息、気管支炎、月経痙攣、早産、腱炎、滑液包炎、例えば、乾癬、湿疹、外傷、火傷および皮膚炎などの皮膚関連状態、例えば、白内障手術および屈折矯正手術等などの眼科的手術を含む術後炎症、例えば、脳癌、骨癌、例えば、基底細胞癌などの上皮細胞由来の腫瘍(上皮細胞癌)、腺癌、例えば、口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌などの消化管癌、結腸癌、肝臓癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌および扁平上皮細胞癌および基底細胞癌などの皮膚癌、前立腺癌、腎細胞癌および生体全体の上皮細胞に影響する他の既知の癌、良性および癌性腫瘍、増殖、ポリープ、家族性腺腫性ポリポーシスを含むが、これらに限定されない腺腫性ポリープ、放射線療法によって生じる線維症、例えば、血管疾患、片頭痛、動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症(scleroderma)、リウマチ熱、I型糖尿病、筋無力症を含む神経筋接合部疾患、多発性硬化症を含む白質疾患、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、腎炎、過敏症、傷害後に生じる膨潤、心筋梗塞等などの疾患の炎症性過程の治療、例えば、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、羞明、眼科組織の急性傷害、緑内障、眼の炎症および眼内圧の上昇等などの眼科疾病および疾患の治療、例えば、ウィルス感染症および嚢胞性線維症に関連するもの等などの肺の炎症の治療、例えば、アルツハイマー病を含む皮質痴呆、血管性痴呆、多発性梗塞性痴呆、初老期痴呆、アルコール痴呆、老人性痴呆、または卒中、虚血、もしくは外傷によって生じる中枢神経系損傷等などの中枢神経系疾患の治療、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、エンドトキシンショック症候群、アテローム性動脈硬化症の治療、例えば、眼、耳、鼻、喉および/または皮膚の炎症および/または感染症を含む炎症および/または微生物感染症の治療、例えば、冠動脈疾患、動脈瘤、動脈硬化症、心臓移植アテローム性動脈硬化症を含むが、これらに限定されないアテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、高血圧、虚血、塞栓症、卒中、血栓症、静脈血栓症、血栓塞栓症、血栓性閉塞および再開塞、再狭窄、狭心症、不安定狭心症、ショック、心不全、冠動脈プラーク炎症、例えば、クラミジア性炎症などの細菌性炎症、ウィルス性炎症、例えば、血管移植、冠動脈バイパス術、例えば、血管形成、ステント留置、動脈内膜切

30

40

50

除、動脈、静脈、毛細管に係る血管手技などの血管再生手技等などの外科的手技に関連する炎症などの循環器系疾患の治療および/または予防、例えば、失禁等などの尿および/または泌尿器科疾患の治療および/または予防、例えば、これらの機能不全を伴う疾患、高コレステロール血症による内皮損傷、低酸素による内皮損傷、特に、例えば、経皮経管的血管形成術(PTA)および経皮経管的冠動脈形成術(PTCA)後の狭窄した血管の薬剤的および機械的再開通中および再開通後の機械的および化学的毒素による内皮損傷、梗塞後の内皮損傷、バイパス手術後の内皮媒介性再開塞、抹消動脈の血液供給障害ならびに循環器疾患等などの内皮機能不全の治療および/または予防、例えば、臓器移植等などの臓器および組織の保存によって治療される疾患、炎症部位における好中球の活性化、接着、および浸潤の阻害または血小板凝集阻害によって治療される疾患ならびに血小板凝集の阻害および/または予防によって治療される疾患が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物および組成物は、酸性の胃内容物を吸引の危険を低下するために、緊急手術における前麻酔薬としても使用することができる。

10

【0201】

本発明の別の態様は、本明細書に記載する化合物および/または組成物の治療的有効量を必要としている患者に投与することによって、COX-2選択的阻害剤の循環器プロファイルを改善する方法を提供する。例えば、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤の治療的有効量を患者に投与することができる。別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤および少なくとも1つの一酸化窒素ドナーの治療的有効量を患者に投与することができる。さらに別の態様において、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤と、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルルコエンザイムA(HMG CoA)阻害剤、抗血小板薬、トロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤の少なくとも1つと、少なくとも1つの一酸化窒素ドナーの治療的有効量を患者に投与することができる。本発明の化合物は別個に投与してもまたは組成物の形態で投与してもよい。

20

【0202】

別個に投与する場合には、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されているCOX-2選択的阻害剤は、全体の治療法の一部として、すなわち、併用療法としてほぼ同じ時に投与することができる。「ほぼ同じ時」は、それらが全体の治療法の一部として、すなわち、併用療法または治療カクテルとして投与される限り、同時に、逐次的に、同じ時に、同じ日の異なる時間にまたは異なる日に、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されているCOX-2選択的阻害剤を投与することを含む。

30

【0203】

インビボにおいて投与する場合には、本発明の化合物および組成物は、製薬学的に許容される担体と併用して、本明細書に記載する用量で投与することができる。本発明の化合物および組成物を、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有する少なくとも1つのCOX-2選択的阻害剤および/または少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有するニトロソ化および/またはニトロシル化COX-2選択的阻害剤および/または少なくとも1つの一酸化窒素ドナーおよび/または治療薬との併用として投与する場合には、それらは、治療標的の具体的な疾病状態に有効であることが既知の1つ以上の追加の化合物と併用して使用することもできる。一酸化窒素ドナー、治療薬および/または他の追加の化合物は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有するCOX-2選択的阻害剤および/または少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有するニトロソ化および/またはニトロシル化COX-2選択的阻害剤の投与と同時に、逐次的またはその前に投与することができる。

40

【0204】

50

本発明の化合物および組成物は、製薬学的に許容される従来の無毒性の担体、補助剤および賦形剤を適宜含有する剤形製剤で、経口、口腔内、非経口、吸入スプレー、局所適用、注射、経皮的または直腸内(例えば、坐剤の使用による)を含むが、これらに限定されない利用可能で効果的な任意の送達システムによって投与することができる。非経口には、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技法が挙げられる。

【0205】

当業者に既知の経皮的化合物投与は、化合物の経皮的通過を介して患者の全身の循環に注入する薬学的化合物の送達に関係する。局所投与も、経皮パッチまたはイオン導入装置などの経皮的投与の使用に関係することがある。他の成分を経皮パッチに組み入れることもできる。例えば、保存剤またはヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、コレステロール、塩化ベンザルコニウム等を含むが、これらに限定されない抗菌剤の1つ以上と共に、組成物および/または経皮的パッチを製剤化することができる。本発明の化合物および組成物の局所投与用の剤形には、クリーム、スプレー、ローション、ゲル、軟膏、点眼剤、点鼻剤、点耳剤等を挙げることができる。このような剤形では、本発明の組成物を例えば、保存剤としての1%または2%(wt/wt)ベンジルアルコール、乳化ワックス、グリセリン、パルミチン酸イソプロピル、乳酸、精製水およびソルビトール溶液と混合して、白色で、滑らかで、均一で、不透明なクリームまたはローションを形成することができる。また、本発明の組成物はポリエチレングリコール400を含有することができる。それらを、例えば、保存剤としての2%(wt/wt)ベンジルアルコール、白色ワセリン、乳化ワックスおよびテノックス(tenox)II(ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、クエン酸、プロピレングリコール)と混合して軟膏を形成することができる。織パッドまたはロール上の包帯材、例えば、ガーゼに、溶液、ローション、クリーム、軟膏状の本発明の組成物を含浸させてもまたは他のこのような形態を局所適用に使用してもよい。本発明の組成物は、樹脂性架橋剤を本発明の組成物と共に含浸させ、不浸透性の裏材に積層したアクリル系ポリマー接着剤の1つなどの経皮的システムを使用して局所的に適用することもできる。

10

20

【0206】

経口投与用の固体剤形には、カプセル、錠剤、発泡錠、咀嚼錠、ピル、粉末、サシェ、顆粒およびゲルを挙げることができる。このような固体剤形では、作用化合物を、サッカリン、乳糖またはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。このような剤形は、通常、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤を含むことができる。カプセル、錠剤、発泡錠およびピルの場合には、剤形は緩衝剤を含むことができる。軟ゼラチンカプセルは、本発明の作用化合物または組成物と植物油の混合物を含有するように製剤化することができる。硬ゼラチンカプセルは、本発明の作用化合物の顆粒を、乳糖、サッカリン、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、アミロペクチン、ゼラチンのセルロース誘導体などの固体の粉状担体と組み合わせる含有することができる。錠剤およびピルは、腸溶コーティングを用いて製剤化することができる。

30

【0207】

経口投与用の液体剤形は、当技術分野において通常使用される水などの不活性な希釈剤を含有する、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを挙げることができる。このような組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤ならびに甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤などの補助剤も含むことができる。

40

【0208】

小児発熱等を治療するためなどの、本発明の化合物および組成物の膣または直腸投与用の坐剤は、本発明の化合物または組成物を、直腸内で融解して薬物を放出するように、室温において固体であり、直腸体温において液体であるカカオ脂およびポリエチレングリコールなどの好適な無刺激性賦形剤と混合することによって製剤化することができる。

【0209】

注射用製剤、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液は、好適な分散剤、湿潤剤およ

50

び/または懸濁化剤を使用して既知の技術により製剤化することができる。滅菌注射用製剤は、例えば、1,3-ブタンジオールの溶液などの、非経口的に許容されうる無毒性の希釈剤または溶媒の滅菌注射用溶液または懸濁液であってもよい。使用することができる許容されうる賦形剤および溶媒には、水、リンガー液および等張性塩化ナトリウム溶液が含まれる。滅菌揮発性油も、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。

【0210】

本発明の組成物は、従来の賦形剤、すなわち、本発明の作用化合物と有害に反応しない、非経口適用に好適な薬学的に許容される有機または無機担体物質をさらに含むことができる。薬学的に許容される好適な担体には、例えば、水、塩溶液、アルコール、植物油、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、界面活性剤、ケイ酸、粘性パラフィン、芳香油、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、ペトロエトラル(petroethral)脂肪酸エステル、ヒドロキシメチル-セルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。薬学的製剤は滅菌し、適宜、作用化合物と有害に反応しない補助剤、例えば、潤滑剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響する塩、緩衝剤、着色剤、矯味矯臭剤および/または芳香性物質等と混合することができる。非経口適用のためには、特に好適な賦形剤は、好ましくは油性または水性溶液および懸濁液、エマルジョンもしくはインプラントからなる。水性懸濁液は、懸濁液の粘度を増加する物質を含有することができ、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび/またはデキストランを含む。選択的に、懸濁剤は安定剤も含有することができる。

10

20

【0211】

本発明の組成物は、適宜、少量の湿潤剤、乳化剤および/またはpH緩衝剤も含有することができる。本発明の組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、ピル、カプセル、徐放性製剤または粉末であってもよい。本発明の組成物は、従来の結合剤およびトリグリセリドなどの担体を含有する坐剤として製剤化することができる。経口製剤は、薬学用のマンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等などの標準的な担体を含むことができる。

【0212】

例えば、リボソームへの封入化、超微粒気泡、エマルジョン、微粒子、マイクロカプセル等を含む、種々の送達系が既知であり、本発明の化合物または組成物を投与するために使用することができる。必要な用量は、単回投与単位または徐放性剤形として投与することができる。

30

【0213】

本発明の組成物の生物利用能は、好適な賦形剤またはリン脂質もしくは界面活性剤などの物質の存在下において粉碎、製粉、噴霧乾燥等などの従来の技法を使用して製剤を微粒化することによって増大することができる。

【0214】

消化管疾患を治療するための少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有するCOX-2選択的阻害剤および組成物の好ましい投与方法は経口、口腔内または吸入による。炎症および微生物感染症を治療するための好ましい投与方法は経口、口腔内、局所、経皮または吸入による。

40

【0215】

本発明の化合物および組成物は、薬学的に許容される塩の形態として製剤化することができる。薬学的に許容される塩には、例えば、アルカリ金属塩および遊離酸または遊離塩基の添加塩が挙げられる。塩の性質は重大ではないが、ただし、それは薬学的に許容される。薬学的に許容される好適な酸添加塩は、無機酸または有機酸から調製することができる。このような無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸等が挙げられるが、これらに限定されない。適当な有機酸には、例えば、ギ酸、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、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アス

50

パラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボニック(embonic)酸(パモン(pamoic)酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンズルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、ステアリン酸、アルギン(algenic)酸、 α -ヒドロキシ酪酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ガラクトール酸およびガラクトン酸等などの脂肪族、シクロ脂肪族、芳香族、複素環、カルボン酸およびスルホン酸クラスの有機酸が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される好適な塩基添加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から作製される金属塩または一級、二級および三級アミン、環状アミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)およびプロカイン等から作製される有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。これらの全ての塩は、例えば、適当な酸または塩基を本発明の化合物と反応させることによって対応する化合物から従来の手段によって調製することができる。

10

【0216】

個々の必要量は変わる場合があるが、本発明の化合物および/または組成物の有効量の最適範囲の設定は当技術分野の範囲内である。一般に、当業者が調節することができる、本発明の化合物および組成物の有効量を提供するために必要な用量は、レシピエントの年齢、健康状態、身体状態、性別、食餌、体重、機能不全の程度、治療頻度ならびに患者の機能不全または疾病、医学的な状態の性質および範囲、投与経路、使用する特定の化合物の活性、効果、薬学動態的および毒性プロファイル、薬物送達システムを使用するかどうかおよび本発明の化合物を薬物併用の一部として投与するかどうかにより変わる。

20

【0217】

特定の疾患または状態を治療する際に有効である本発明の所定の少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有するCOX-2選択的阻害剤の量は、疾患または状態の性質に依存し、GoodmanおよびGilman(上記)、The Physician's Desk Reference、Medical Economics Company, Inc.、Oradell, N. J.、1995年およびDrugs Facts and Comparisons, Inc.、St. Louis, MO、1993年への参照を含む、標準的な臨床技法によって設定することができる。製剤に使用する正確な用量も、投与経路および疾病または疾患の重篤度に依存し、医師および患者の状況によって決定されるべきである。

30

【0218】

薬学的組成物中の一酸化窒素ドナーの量は、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有するCOX-2選択的阻害剤の分子当量の約0.1~約10倍の量であってもよい。少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有するCOX-2選択的阻害剤の通常の1日量は、1日あたり約0.001 mg~約140 mg/kg体重、好ましくは1日あたり0.005 mg~30 mg/kg、または、1日あたり約0.5 mg~約7 g/患者である。例えば、炎症は、1日あたり約0.01mg~50 mgの化合物/kg体重または別の方法として、1日あたり約0.5 mg~約3.5 g/患者を投与することによって効果的に治療することができる。化合物は、1日最高6回、好ましくは1日1~4回、最も好ましくは1日1回の療法で投与することができる。有効量は、インビトロまたは動物モデル試験システムから得られる用量-応答曲線から外挿することができ、Physician's Desk Reference(上記)において市販の化合物について記載されているものと同じ範囲か、またはそれより少ない。

40

【0219】

本発明はまた、少なくとも1つのオキシム基またはヒドラゾン基を有し選択的にニトロソ化および/またはニトロシル化されている新規COX-2選択的阻害剤の少なくとも1つ以上と本明細書に記載するNOドナーの1つ以上を含む、本発明の薬学的化合物および/または組成物の1つ以上の成分を充填した1つ以上の容器を含む薬学的キットを提供する。追加の治療薬または組成物(例えば、ステロイド、NSAID、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、ロイコトリエンB₄(LTB₄)受容体アンタゴニストおよびロイコトリエンA₄(LTA₄)加水分解酵素阻害剤、5-HT₂アゴニスト、HMG CoA阻害剤、H₂アンタゴニスト、抗腫瘍薬、抗血小板薬、ト

50

ロンピン阻害剤、トロンボキサン阻害剤、うっ血除去薬、利尿薬、鎮静作用のあるもしくは鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、誘導性一酸化窒素シンターゼ阻害剤、オピオイド、鎮痛薬、ヘリコバクター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、イソプロスタノール阻害剤等)、本発明の組成物を投与する装置、およびヒト用の製造、使用または販売に関する当局による承認を反映する薬剤または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府当局が規定する形態の通知が、このようなキットに付随することがある。

【0220】

実施例

以下の非限定例は、本発明を製造し、使用することをさらに記載しており、当業者に本発明を製造し、使用することを可能にする。実施例の各々において、フラッシュクロマト

10

【0221】

実施例1: 1-(3-(1-(ヒドロキシミノ)-4-(ニトロオキシ)ブチル)-1-フェニルピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン

1a. メチル(2Z)-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルチオフェニル)-4-オキソブテ-2-エノエート

ジメトキシオキサレート(26 g、180.7 mmol)を、ナトリウムメトキシド(9.75 g、180.7 mmol)の攪拌中の無水(dry)トルエン(200 mL)懸濁液に0 において添加した。白色の懸濁液を0 において15分間攪拌した。次いで、4'-(メチルチオ)アセトフェノン(15 g、90.4 mmol)の無水トルエン(150 mL)溶液を15分かけて滴下すると、黄色の懸濁液を生じ、これを室温において2時間攪拌した。粘稠な黄色の懸濁液を2Lのフラスコに移し、10% HCl(250 mL)およびEtOAc(200 mL)と共に激しく攪拌して、固形物を全て溶解した。有機層を分離し、水層をEtOAc(100 mL)で抽出した。有機抽出層を合わせて、水(250 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、溶媒を減圧下留去して、粘稠な茶色の油状物質を得た。茶色の油状物質をCH₂Cl₂(25 mL)およびヘキサン(125 mL)に溶解して、-20 のフリーザーに16時間放置して、表題の化合物(18 g、79%)を橙色の固体として得た。mp 81 。

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.6

Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 189.8, 168.5, 162.6,

147.4, 130.8, 128.1, 125.0, 97.7, 53.1, 14.5; mass spectrum (API-TIS) m/z 253 (MH⁺). Anal. calcd

for C₁₂H₁₂O₄S: C, 57.13; H, 4.79; S, 12.71. Found: C, 56.85; H, 4.76; S, 12.43

30

【0222】

1b. メチル5-(4-メチルチオフェニル)-1-フェニルピラゾール-3-カルボキシレート

実施例1aの生成物(10 g、39.6 mmol)と塩酸フェニルヒドラジン(7.45 g、51.6 mmol)の混合物をメタノール(200 mL)中で70 において5時間加熱し、室温に冷却した。混合物を10% Na₂CO₃で塩基性にし、EtOAc(3x25 mL)で抽出した。有機抽出層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を留去し、残渣をCH₂Cl₂/EtOAc/Hexで再結晶して、表題の化合物(8.8 g、68%)を白色の固体として得た。mp 94~96 。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.41 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz,

2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ

162.9, 144.4, 144.1, 140.1, 139.6, 129.2, 129.1, 128.5, 126.0, 125.9, 125.8, 109.8, 52.2, 15.3; mass

spectrum (API-TIS) m/z 325 (MH⁺). Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₂S: C, 66.65; H, 4.97; N, 8.64.

Found: C, 66.45; H, 4.92; N, 8.83

40

【0223】

1c. N-メトキシ-N-メチル(5-(4-メチルチオフェニル)-1-フェニルピラゾール-3-イル)カルボキサミド

トリメチルアルミニウム(2Mのヘキサン溶液の6.17 mL、0.89 g、12.3 mmol)を、塩酸ジメチルヒドロキシルアミン(1.2 g、12.3 mmol)のCH₂Cl₂(12 mL)懸濁液に0 において滴下

50

した。透明な溶液を0 において45分間攪拌し、室温において40分間攪拌した。この溶液に、実施例1bの生成物(2.0 g、6.17 mmol)をCH₂Cl₂(4 mL)を用いて滴下した。室温において2時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、10% HClを注意しながら滴下した。水相をEtOAcで抽出し、水、食塩水で洗浄し、乾燥して(Na₂SO₄)、ろ過した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーでEtOAc/Hex 1:1から2:1で溶出して、表題の化合物を粘性のある白色の固体(1.82g、84%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.40 (m, 5H),

7.11-7.20 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (bs, 3H), 2.47 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ 146.1, 143.4, 139.8, 139.8, 129.1, 129.1, 128.1, 126.3, 126.0, 125.5, 110.1, 61.7, 34.0, 15.3; mass

spectrum (API-TIS) *m/z* 354 (MH⁺). Anal. calcd for C₁₉H₁₉N₃O₂S: C, 64.57; H, 5.42; N, 11.89.

Found: C, 64.59; H, 5.20; N, 11.68

10

【 0 2 2 4 】

1d. 1-(5-(4-メチルチオフェニル)-1-フェニルピラゾール-3-イル)-4-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)ブタン-1-オン

実施例1cの生成物(1.82 g、5.16 mmol)のTHF(27 mL)溶液に、グリニヤール試薬(28 mL)(0、窒素雰囲気下にて、THF(50 mL)中、3-プロモ-1-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロパン(5 g、19.8 mmol)およびマグネシウム屑(1.02 g、42.5 mmol)から調製)を滴下した。反応混合物を徐々に室温に加温した。出発物質が全て消費された後、飽和N H₄Clを0 において滴下した。反応混合物をEtOAcで希釈し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出し、有機層を合わせて水で洗浄し、乾燥して(Na₂SO₄)、ろ過した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーでEtOAc:Hex 1:10から2:10から1:2から1:1から2:1で溶出して、表題の化合物(1.9 g、79%)を白色の固体として得た。mp 44~46。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H),

6.97 (s, 1H), 3.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.02 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H),

0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.6, 151.5, 144.5, 139.9, 139.8, 129.2,

129.1, 128.3, 126.2, 126.0, 125.5, 107.6, 62.7, 35.3, 27.5, 26.1, 18.4, 15.3, -5.2. mass spectrum (API-

TIS) *m/z* 467 (MH⁺). Anal. Calcd for C₂₆H₃₄N₂O₂SSi: C, 66.91; H, 7.34; N, 6.00. Found: C, 66.77;

H, 7.35; N, 5.90

30

【 0 2 2 5 】

1e. 4-ヒドロキシ-1-(5-(4-メチルスルホニル)フェニル)-1-フェニルピラゾール-3-イル)ブタン-1-オン

実施例1dの生成物(1.9 g、4.1 mmol)をMeOH(70 mL)に溶解した。オキソン(7.5 g、12.3 mmol)を水を用いて(23 mL)室温において添加した。反応混合物を45分間攪拌した。得られた固形物をろ過した。CH₂Cl₂をろ液に添加し、飽和NaHCO₃、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、EtOAc:Hex 1:1、2:1で溶出して、表題の化合物(0.8 g、51%)を白色の固体として得た。mp 143~145

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, *J*

= 1.9 and 6.7 Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 5H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.74 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H),

3.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.96-2.10 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.7, 151.8,

143.1, 140.7, 139.2, 135.0, 129.7, 129.6, 129.2, 127.9, 125.6, 108.9, 62.4, 44.5, 35.6, 27.4. mass

spectrum (API-TIS) *m/z* 385 (MH⁺), 367 (M-OH). Anal. Calcd for C₂₀H₂₀N₂O₄S: C, 62.48; H, 5.24;

N, 7.29. Found: C, 62.19; H, 5.17; N, 7.11

【 0 2 2 6 】

50

1f. 1-(5-(4-メチルスルホニル)フェニル)-1-フェニルピラゾール-3-イル)-4-(ニトロオキシ)ブタン-1-オン

実施例1eの生成物(0.45 g、1.17 mmol)を CHCl_3 (4.5 mL)を用いて、発煙 HNO_3 (0.246 mL、0.369 g、5.85 mmol)および Ac_2O (0.88 mL、0.95 g、9.38 mmol)の混合物に-10において滴下し、-10において10分間攪拌した。反応混合物に CH_2Cl_2 を添加し、氷冷した飽和 NaHCO_3 、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。溶媒を留去し、残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{Hex}$ で再結晶して、表題の化合物を白色の固体(0.42 g、84%)として得た。mp 142~144。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (dd, $J = 1.9$ and

8.6 Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 5H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J =$

7.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.22 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.5, 151.4, 143.1,

140.8, 139.2, 135.0, 129.7, 129.6, 129.2, 127.9, 125.6, 108.8, 72.7, 44.5, 34.7, 21.3. mass spectrum

(API-TIS) m/z 430 (MH^+), 447 (MNH_4^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C, 55.94; H, 4.46; N, 9.78.

Found: C, 55.81; H, 4.45; N, 9.51

【0227】

1g. 1-(3-(1-(ヒドロキシイミノ)-4-(ニトロオキシ)ブチル)-1-フェニルピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン

実施例1fの生成物(0.2 g、0.46 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(80 mg、1.17 mmol)のエタノール(3 mL)および CH_2Cl_2 (2 mL)懸濁液に NaOH (15N溶液75 μL 、125 mg、3.1 mmol)を滴下し、反応混合物を室温において4時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を EtOAc で抽出し、水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過した。溶媒を留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、 $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ 1:1で溶出して精製し、生成物を異性体の混合物として得、これを $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{Hex}$ で再結晶して、表題の化合物を単一の異性体(100 mg、48%)として得た。mp 128~130。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 1.9$ and 8.6 Hz, 2H), 7.61 (bs,

1H), 7.36-7.46 (m, 5H), 7.24-7.30 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06

(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.17 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 148.8, 142.6, 140.4,

139.4, 135.6, 129.6, 129.5, 128.5, 127.8, 125.4, 106.2, 73.0, 44.5, 23.9, 21.6. mass spectrum (API-

TIS) m/z 445 (MH^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: C, 54.05; H, 4.54; N, 12.61. Found: C, 53.99; H,

4.44; N, 12.26

【0228】

実施例2: 1-(1-シクロヘキシル-1-(3-(ヒドロキシイミノ)-4-(ニトロキシ)ブチル)ピラゾール-4-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン

2a. メチル(2Z)-2-ヒドロキシ-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4-オキソブテ-2-エノエート

実施例1aの生成物(1.5 g、6.0 mmol)の MeOH (30 mL)および CH_2Cl_2 (2 mL)の混合物の溶液にオキソン(4.39 g、7.1 mmol)を水(14 mL)を用いて0において滴下した。得られた懸濁液を1時間かけて徐々に室温に加温した。固形物をろ過し、ろ液を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 、水で洗浄し、乾燥して(Na_2SO_4)、ろ過した。溶媒を留去して、表題の化合物(0.8 g、47%)を得た。質量スペクトル(API-TIS) m/z 285(MH^+)、302(MNH_4^+)。

【0229】

2b. メチル-1-シクロヘキシル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾール-3-カルボキシレート

実施例2aの生成物(7.4g、26 mmol)および塩酸シクロヘキシルヒドラジン(4.3 g、29 mmol)を MeOH (100 mL)中で6時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、数滴のアセトンを添加して、結晶化を開始させた。粘稠なスラリーが生じ、これを水(90 mL)および1N HCl (20 mL)で希釈し、次いでフリーザーで-20に冷却した。得られた固形物をろ過して単

10

20

30

40

50

離し、水(2×50)で洗浄した。室温において真空下乾燥して、表題の化合物(8.3 g、88%)を黄褐色の固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.09

(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.06-4.10 (mult, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.26-2.19 (mult, 10H)

【 0 2 3 0 】

2c. (1-シクロヘキシル-5-(4-メチルスルホニル)フェニル)ピラゾール-3-イル)-N-メトキシ-N-メチルカルボキサミド

トリメチルアルミニウム(2Mのヘキサン溶液5.52 mL、0.80 g、11.1 mmol)を、塩酸ジメチルヒドロキシルアミンのCH₂Cl₂(10 mL)懸濁液に0 において滴下した。透明な溶液を0 において45分間攪拌し、次いで室温において40分間攪拌した。この溶液に、実施例2bの生成物(2.06 g、5.7 mmol)をCH₂Cl₂(4 mL)を用いて滴下した。室温において2時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却して、10% HClを注意しながら滴下した。水素をEtOAcで抽出し、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を留去し、残渣をCH₂Cl₂に溶解し、シリカゲルパッドでろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液と洗液を合わせて留去し、表題の化合物(1.48 g、67%)を白色の固体として得た。mp 53 。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H),

4.00-4.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (bs, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.78-2.20 (m, 7H), 1.13-1.37 (m, 3H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ144.6, 141.3, 140.9, 136.0, 130.0, 128.1, 109.5, 61.7, 59.0, 44.6, 33.5,

25.6, 25.1, 14.7, 14.2; MS (API-TIS) *m/z* 392 (MH⁺). Anal. calcd for C₁₉H₂₅N₃O₄S: C, 58.29; H,

6.44; N, 10.73. Found: C, 57.98; H, 6.45; N, 10.35

【 0 2 3 1 】

2d. 1-(1-シクロヘキシル-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピラゾール-3-イル)-4-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)ブタン-1-オン

THF(50 mL)中、3-プロモ-1-(1,1,2,2,-テトラメチル-1-シラプロポキシ)プロパン(5 g、19.8 mmol)およびマグネシウム屑(1.02 g、42.5 mmol)から0 、窒素雰囲気下にて調製したグリニャール試薬を、実施例2cの生成物(1.0 g、2.56 mmol)のTHF(20 mL)溶液に滴下した。反応混合物を徐々に室温に加温した。出発物質が全て消費された後、飽和NH₄Clを0 において滴下した。反応混合物をEtOAcで希釈し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出し、有機層を合わせて、水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーでEtOAc:ヘキサン1:10~2:10~1:2~1:1~2:1で溶出して表題の化合物(1.27 g、98%)を白色の固体として得た。mp 131~133 。

¹H-

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.95-4.25

(m, 1H), 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.13 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80-2.20 (m, 7H and 2H),

1.22-1.40 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 96.5, 150.3, 142.4,

141.0, 135.9, 130.0, 128.1, 107.1, 62.7, 59.0, 44.6, 35.3, 33.4, 27.6, 26.1, 25.5, 25.1, 18.5, -5.2; MS

(API-TIS) *m/z* 505 (MH⁺). Anal. calcd for C₂₆H₄₀N₂O₄SSi: C, 61.87; H, 7.99; N, 5.55. Found: C,

61.81; H, 7.70; N, 5.48

【 0 2 3 2 】

2e. 1-(1-シクロヘキシル-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピラゾール-3-イル)-4-ヒドロキシブタン-1-オン

フッ化テトラブチルアンモニウム(1 MのTHF溶液2.57 mL、0.67 g、2.57 mmol)を、実施

例2dの生成物(1.04 g、2.06 mmol)のTHF(24 mL)溶液に0 において滴下した。得られた溶液を0 において2時間攪拌し、次いで室温において3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーでEtOAc:ヘキサン1:1~2:1で溶出して油状物質を得、CH₂Cl₂/EtOAc/Hexで再結晶して、表題の化合物(0.64 g、79%)を得た。mp 112~114 。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H),

7.57 (dd, *J* = 1.7 and 6.7 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.00-4.20 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.03 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.68-1.97 (m, 6H), 1.18-1.40 (m, 4H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.9, 150.4, 142.7, 141.1, 135.7, 130.0, 128.2, 107.3, 62.3, 59.2, 44.6, 35.4, 33.5, 27.8, 25.5, 25.1; MS (API-TIS) *m/z* 391 (MH⁺), 373 (M-OH). Anal. calcd for C₂₀H₂₆N₂O₄S: C, 61.52; H, 6.71; N, 7.17. Found: C, 61.25; H, 6.66; N, 7.08

10

【 0 2 3 3 】

2f. 1-(1-(シクロヘキシル-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピラゾール-3-イル)-4-(ニトロオキシ)ブタン-1-オン

実施例1fの手法に従って、実施例2eの生成物から表題の化合物を白色の固体として調製した。mp 122~124 。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* =

8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.04-4.09 (m, 1H), 3.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 2H), 1.67-2.13 (m, 7H), 1.12-1.42 (m, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.7, 149.9, 142.6, 141.1, 135.7, 130.0, 128.2, 107.2, 72.8, 59.2, 44.6, 34.5, 33.4, 25.5, 25.1, 21.5; MS (API-TIS) *m/z* 435 (MH⁺). Anal. calcd for C₂₀H₂₅N₃O₆S: C, 55.16; H, 5.79; N, 9.65. Found: C, 54.93; H, 5.62; N, 9.49

20

【 0 2 3 4 】

2g. 1-(1-(シクロヘキシル-3-(1-(ヒドロキシイミノ)-4-(ニトロオキシ)ブチル)ピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン

NaOH(49.8 mg、1.24 mmol、15N溶液83 μL)を、実施例2fの生成物(0.22 g、0.50 mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(87.9 mg、1.26 mmol)のエタノール(4 mL)およびCH₂Cl₂(1 mL)懸濁液に滴下し、反応混合物を室温において4時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をEtOAcで抽出し、水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過した。ろ液を真空下留去して、粗生成物を得、これを分取用薄層クロマトグラフィーで、EtOAc:Hex 1:1で溶出して精製し、表題の化合物を異性体の混合物(0.11 g、回収した出発物質(0.1 g)に対して89%)として白色の固体で得た。mp 121~123 。

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 14.2 Hz, 0.4H), 8.06 (d, *J* =

6.7 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 14.1 Hz, 0.4H), 7.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.84 (s, 0.2H), 6.57 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.4H), 4.54 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.95-4.08 (m, 1H), 3.14 (s, 0.6H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 0.4H), 2.12 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.80-2.08 (m, 8H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.15-1.38 (m, 4H); MS (API-TIS) *m/z* 451 (MH⁺). Anal. calcd for C₂₀H₂₆N₄O₆S: C, 53.32; H, 5.82; N, 12.44. Found: C, 53.68; H, 5.86; N, 12.12

40

【 0 2 3 5 】

実施例3: 1-(3-(2-アザ-2-メトキシ-1-(3-(ニトロオキシ)プロピル)ピニル)-1-シクロヘキシルピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン

3a. 1-(3-(2-アザ-2-メトキシ-1-(3-(ニトロオキシ)プロピル)ピニル)-1-シクロヘキシルピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン

実施例2fの生成物(0.27 g、0.62 mmol)および塩酸メトキシシルアミン(129 mg、1.54 mmol)のエタノール(5 mL)およびCH₂Cl₂(0.5 mL)懸濁液にNaOH(75.0 mg、1.88 mmol、15N溶液

50

125 μ L)を滴下し、反応混合物を室温において4時間攪拌した。溶媒を留去して、残渣をEtOAcで抽出し、水で洗浄し、乾燥して(Na_2SO_4)、ろ過した。ろ液を真空下留去して、粗生成物を得、分取用薄層クロマトグラフィーで、EtOAc:ヘキサン(1:1)で溶出して精製し、表題の化合物を異性体の混合物(0.18 g、63%)として白色の泡状物質で得た。mp 35~40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 0.6H), 8.05 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 0.6H), 7.57 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.06 (s, 0.3H), 6.63 (s, 1H), 4.57 (t, $J=6.7$ Hz, 0.6H), 4.51 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 0.9H), 3.95 (s, 3H), 3.13 (bs, 3.8H), 2.97 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=7.08$ Hz, 0.6H), 2.14 (p, $J=7.5$ Hz, 0.6H), 2.09 (p, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.75-2.05 (m, 5H), 1.13-1.34 (m, 3H); MS (API-TIS) m/z 465 (MH^+). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: C, 54.30; H, 6.08; N, 12.06. Found: C, 54.18; H, 6.19; N, 11.89

10

【 0 2 3 6 】

実施例4: 4-(3-(1-(ヒドロキシイミノ)-5-(ニトロオキシ)ブチル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-ピラゾリル)ベンゼンカルボニトリル

4a. メチル1-(4-シアノフェニル)-5-(4-メチルチオフェニル)ピラゾール-3-カルボキシレート

実施例1bの手法を使用して、酢酸(120 mL)中で実施例1aの生成物(5.05 g、20 mmol)および塩酸4-シアノフェニルヒドラジン(4.41 g、26 mmol)から表題の化合物を調製した。ワーク-アップ(work-up)および再結晶により、表題の化合物を淡黄色の針状物質(5.308 g、15.2 mmol、収率76%)として得た。m.p. 177~179。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); mass spectrum (API-TIS) m/z 350 (MH^+); Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 65.31; H, 4.33; N, 12.03; found: C, 65.37; H, 4.12; N, 12.01

【 0 2 3 7 】

4b. 1-(4-シアノフェニル)-5-(4-メチルチオフェニル)-ピラゾール-3-イル)カルボキサミド-N-メトキシ-N-メチル

実施例1cの手法に従って、出発物質として実施例4aの生成物を使用して表題の化合物を白色の固体として調製した。mp 146~147。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (bs, 3H), 2.51 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 147.1, 143.7, 143.0, 140.8, 133.1, 129.2, 126.2, 125.6, 125.4, 118.1, 111.5, 111.2, 61.8, 34.0, 15.2; mass spectrum (API-TIS) m/z 379 (MH^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}\cdot 1/4$ mol H_2O : C, 62.72; H, 4.87; N, 14.63. Found: C, 62.70; H, 4.82; N, 14.57

40

【 0 2 3 8 】

4c. 4-(5-(4-メチルチオフェニル)-3-(4-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)ブタノイル)ピラゾリル)ベンゼンカルボニトリル

実施例1dの手法に従って、実施例4bの生成物から表題の化合物を白色の固体として調製した。mp 91~93。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.99 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 196.3, 152.4, 144.8, 143.1, 141.0, 133.2, 129.2, 126.2, 125.5, 125.5, 118.1, 111.7, 108.8, 62.6, 35.4, 27.4, 26.1, 18.4, 15.2, -5.2; mass spectrum (API-TIS) m/z 492 (MH^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}$: C, 69.95; H, 6.76; N, 8.55. Found: C, 65.89; H, 6.69; N, 8.44

10

【 0 2 3 9 】

4d. 4-(3-(4-ヒドロキシブタノイル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピラゾリル)ベンゼンカルボニトリル

実施例 1e の手法に従って、実施例 4c の生成物から表題の化合物を白色の固体として調製した。mp 169 ~ 171 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 1.9$ and 6.7 Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 2.0$ and 10.8 Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 3.76 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.06 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.79 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 196.2, 152.5, 143.3, 142.4, 141.5, 134.5, 133.6, 129.7, 128.3, 125.7, 117.7, 112.7, 110.1, 62.4, 44.5, 35.7, 27.1; mass spectrum (API-TIS) m/z 410 (MH^+), 392 (M-OH). Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 61.60; H, 4.68; N, 10.26. Found: C, 61.34; H, 4.50; N, 10.18

20

【 0 2 4 0 】

4e. 4-(5-(4-メチルスルホニル)フェニル)-3-(4-(ニトロオキシ)ブタノイル)ピラゾリル)ベンゼンカルボニトリル

実施例 1f の手法に従って、実施例 4d の生成物から表題の化合物を白色の固体として調製した。mp 148 ~ 149 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 1.8$ and 8.5 Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 4.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.22 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 194.2, 152.2, 143.4, 142.3, 141.5, 134.4, 133.6, 129.7, 128.3, 125.7, 117.7, 112.8, 110.0, 72.5, 44.5, 34.7, 21.3; mass spectrum (API-TIS) m/z 455 (MH^+), 472 (MNH_4^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 0.1$ mol EtOAc: C, 55.48; H, 4.09; N, 12.09. Found: C, 55.36; H, 4.02; N, 11.78

30

【 0 2 4 1 】

4f. 4-(3-(1-(ヒドロキシイミノ)-4-(ニトロオキシ)ブチル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピラゾリル)ベンゼンカルボニトリル

実施例 4e の生成物 (48 mg、0.11 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (18.4 mg、0.26 mmol) のエタノール (0.8 mL) および CH_2Cl_2 (0.1 mL) 懸濁液に NaOH (15N 溶液 16 μL 、26.7 mg、0.67 mmol) を滴下し、反応混合物を室温において 4 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を EtOAc で抽出し、水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) して、ろ過した。溶媒を留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで、EtOAc:ヘキサン 1:1 で溶出して精製し、生成物を異性体の混合物として得、これを CH_2Cl_2 / EtOAc / Hex で再結晶して、表題の化合物を単一の異性体 (34.8 mg、70%) として得た。mp 150 ~ 152 。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.91 (bs, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36-7.50 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 4.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.17 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H); mass spectrum (API-TIS) m/z 470 (MH^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: C, 53.73; H, 4.08; N, 14.92. Found: C, 53.61; H, 3.93; N, 14.65

【 0 2 4 2 】

実施例 5: 1-(1-シクロヘキシル-3-(1-(ヒドロキシイミノ)-6-(ニトロオキシ)ヘキシル)-ピラゾール-5-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン

5a. メチル-1-シクロヘキシル-5-(4-メチルチオフェニル)ピラゾール-3-カルボキシレート

実施例 1a の生成物 (1.98 g, 7.8 mmol) および塩酸シクロヘキシルヒドラジン (1.54 g, 10.2 mmol) の混合物をメタノール (40 mL) 中で 70 °C において 3 時間加熱し、室温に冷却した。混合物を 10% Na_2CO_3 で塩基性にし、 EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。有機抽出層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下留去して粘稠な油状物質を得た。油状物質を CH_2Cl_2 (4 mL) およびヘキサン (20 mL) に溶解し、-10 °C において 16 時間フリーザーに放置し、表題の化合物 (2.2 g, 85%) を白色の固体として得た。mp 84 °C。

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.08-4.13 (mult, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.07-2.20 (mult, 2H), 1.80-1.95 (mult, 4H), 1.62-1.72 (mult, 1H), 1.20-1.30 (mult, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.1, 143.6, 142.3, 140.1, 129.4, 126.4, 126.2, 108.8, 58.7, 51.9, 33.1, 25.5, 24.8, 15.3; mass spectrum (API-TIS), m/z 331 (MH^+). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 65.43; H, 6.71; N, 8.48; S, 9.70. Found: C, 65.28; H, 6.66; N, 8.47; S, 9.61

【 0 2 4 3 】

5b. (1-シクロヘキシル-5-(4-(メチルチオフェニル)ピラゾール-3-イル)-N-メトキシ-N-メチルカルボキサミド

実施例 1c の手法に従って、実施例 5a の生成物から表題の化合物を白色の固体として調製した。mp 80 ~ 82 °C。

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.80-2.10 (m, 6H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.17-1.32 (m, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.2, 142.9, 139.9, 129.5, 126.9, 126.4, 108.6, 61.6, 58.4, 33.4, 25.6, 25.2, 15.5; MS (API-TIS) m/z 360 (MH^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 63.48; H, 7.01; N, 11.69. Found: C, 63.72; H, 7.05; N, 11.75

【 0 2 4 4 】

5c. 1-(1-シクロヘキシル-5-(4-メチルチオフェニル)-ピラゾール-3-イル)-6-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)ヘキサン-1-オン

THF (40 mL) 中、3-ブromo-1-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ)ペンタン (6.15 g, 21.8 mmol) およびマグネシウム屑 (1.1 g, 46.0 mmol) から室温、窒素雰囲気下にて調製したグリニャール試薬を、実施例 5b の生成物 (6.0 g, 16.7 mmol) の THF (40 mL) 溶液に滴下した。反応混合物を室温において 5 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl を 0 °C において滴下した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc で抽出し、有機層を合わせて水で洗浄し、乾燥して (Na_2SO_4)、ろ過した。溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで EtOAc :ヘキサン 1:10 ~ 2:10 で溶出して、表題の化合物 (3.79 g, 48%) を無色の油状物質として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.00-4.18 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.82-2.13 (m, 7H), 1.76 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.36-1.52 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 197.1, 150.1, 143.9, 140.1, 129.5, 126.8, 126.4, 106.3, 63.3, 58.5, 38.7, 33.4, 32.9, 26.1, 25.8, 25.6, 25.2, 24.5, 18.5, 15.5, -5.1; MS (API-TIS) m/z 501 (MH^+). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$: C, 67.15; H, 8.86; N, 5.59. Found: C, 67.14; H, 8.68; N, 5.59

10

【 0 2 4 5 】

5d. 1-(1-シクロヘキシル-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-ピラゾール-3-イル)-6-ヒドロキシヘキサン-1-オン

実施例 1e の手法に従って、実施例 5c の生成物から表題の化合物を白色の固体として調製した。mp 125 ~ 127 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.98-4.12 (m, 1H), 3.68 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.83-2.14 (m, 7H), 1.79 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.60-1.72 (m, 3H), 1.40-1.57 (m, 2H), 1.18-1.37 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.8, 150.4, 142.4, 141.0, 135.9, 130.0, 128.1, 107.2, 62.9, 59.1, 44.6, 38.6, 33.4, 32.7, 25.6, 25.5, 25.1, 24.1; MS (API-TIS) m/z 419 (MH^+), 401 (M-OH). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 63.13; H, 7.22; N, 6.69. Found: C, 63.19; H, 7.08; N, 6.67

20

【 0 2 4 6 】

5e. 1-(1-シクロヘキシル-5-(4-(メチルスルホニル)ピラゾール-3-イル)-6-(ニトロオキシ)ヘキサン-1-オン

実施例 1f の手法に従って、実施例 5d の生成物から表題の化合物を白色の固体として調製した。mp 111 ~ 113 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (dd, $J = 1.9$ and 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.48 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.98-4.15 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.67-2.16 (m, 8H), 1.81 (p, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.45-1.61 (m, 3H), 1.19-1.38 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.2, 150.2, 142.5, 141.0, 135.8, 130.0, 128.1, 107.1, 73.3, 59.0, 44.5, 38.2, 33.4, 26.7, 25.5, 25.4, 25.0, 23.8; MS (API-TIS) m/z 464 (MH^+). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C, 57.00; H, 6.31; N, 9.06. Found: C, 57.07; H, 6.24; N, 8.97

30

【 0 2 4 7 】

5f. 1-(1-シクロヘキシル-3-(1-ヒドロキシイミノ)-6-(ニトロオキシ)ヘキシル)ピラゾール-5-イル-4-(メチルスルホニル)ベンゼン

実施例 5e (0.35 g, 0.75 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (0.13 g, 1.89 mmol) のエタノール (6 mL) および CH_2Cl_2 (2 mL) 懸濁液に NaOH (15N 溶液 120 μL , 0.2 g, 5.0 mmol) を滴下し、反応混合物を室温において 4 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を EtOAc で抽出し、水で洗浄し、乾燥して (Na_2SO_4)、ろ過した。溶媒を留去し、粗物質を分取用薄層クロマトグラフィーで EtOAc:Hex 1:1 で溶出して精製し、表題の化合物を異性体の混合物 (0.26 g, 71%) として得た。mp 139 ~ 141 。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.28 (bs, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H), 7.53-7.64 (m, 2H), 6.84 (s, 0.2H), 6.56 (s, 0.8H), 4.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.92-4.15 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 1.8H), 2.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 0.2H), 1.62-2.17 (m, 1H), 1.55 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.12-1.39 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.2, 142.0, 140.7, 136.4, 130.1, 129.9, 128.1, 104.1, 73.5, 58.6, 44.6, 33.4, 26.5, 25.9, 25.6, 25.4, 25.2, 24.9; mass spectrum (API-TIS) *m/z* 479 (MH⁺). Anal. Calcd for C₂₀H₃₀N₄O₆S: C, 55.22; H, 6.32; N, 11.71. Found: C, 55.26; H, 6.25; N, 11.55

【 0 2 4 8 】

10

実施例6: tert-ブチル2-((1E)-2-{1-シクロヘキシル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-イル}-5-(ニトロオキシ)-1-アザペンテ-1-エニルオキシ)アセテート

実施例2gの生成物(66.5 mg、0.15 mmol)およびCsCO₃(71.8 mg、0.22 mmol)のDMF(1.3 mL)懸濁液に、希釈していない(neat)tert-ブチルプロモアセテート(24 μL、31.7 mmol、0.16 mmol)を室温にて滴下した。反応混合物を室温において3時間攪拌した。固形物をろ過して、ろ液を高真空下において留去した。残渣をEtOAcに溶解し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、ろ過した。溶媒を留去して、残渣を分取用薄層クロマトグラフィーでEtOAc:Hex 1:2で溶出して精製し、表題の化合物(30 mg、36%)を白色の泡状物質として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz,

2H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.56 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.89-4.15 (m, 1H),

20

3.14 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.86-2.12 (m, 5H), 1.50 (s, 9H), 1.13-

1.38 (m, 5H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 154.6, 146.7, 142.1, 140.7, 136.4, 129.9, 128.0,

104.3, 81.8, 73.3, 71.5, 58.6, 44.6, 33.4, 28.3, 25.6, 25.1, 24.0, 22.4. mass spectrum (API-TIS) *m/z*

565 (MH⁺). Anal. calcd for C₂₆H₃₆N₄O₈S: C, 55.31; H, 6.43; N, 9.92. Found: C, 55.55; H, 6.45; N,

9.91

【 0 2 4 9 】

実施例7: ヒト全血におけるヒトCOX-1およびCOX-2酵素活性のアッセイ

ヒト全血におけるヒトCOX-1およびCOX-2酵素活性のアッセイは、Brideauら、Inflamm Res 30 es., 45:68-74 (1996)に記載されているように実施した。アスピリンまたはNSAIDを14日間全く使用していない男性または女性ドナーの血液(約50 mL)を2箇所の地方の献血センターで採取し、ヘパリンナトリウム(血液1mLあたり20単位、最終濃度)を含有するポリプロピレンチューブに入れた。血液をアイスパックで保存して研究室に運び、採取から1.5時間以内に使用した。研究室で受け取ったら、血液を15分間かけて室温にしてから、24ウェルの組織培養プレートあたり1 mLの分量に分配した。次いで、プレートを37 °Cの5% CO₂インキュベーターのゆっくり回転するプラットホームに15分間置いた。試験化合物を、望ましい最終濃度の1000倍でDMSOに溶解し、示すように、DMSOでさらに希釈した。試験化合物の各希釈液の1 μLをウェルあたり添加し、試験化合物を入れていないウェル(例えば、基底、バックグラウンドまたは対照ウェル)には1 μLのDMSOを入れた。

40

【 0 2 5 0 】

COX-2を誘導するためには、大腸菌(*E. coli*)のリポポリサッカライド(LPS)(LPS、血清型 026:B6または血清型 0127:B8、Sigma Chemical Co., St.Louis, MO、それぞれ、カタログ番号L3755またはL3129)を、10 μg/mLの濃度(5 mg/mL LPSのDMSO溶液2 μL)で、試験化合物の添加の15分後に適当なウェルに添加した。(LPSを入れてインキュベーションしなかった基底またはバックグラウンドのウェルは2 μLのDMSOを入れた。COX-1を刺激するためには、カルシウムイオノフォア、A23187(Sigma Chemical Co., St.Louis, MO、カタログ番号C7522の遊離酸)を25 μMの濃度(25 mMのDMSOストック溶液1 μL)で添加して、試験化合物添加の4.5時間後にウェルを分離した。(ここでも、A23187で刺激しなかった基底、バックグラウンドまたは対照ウェルは1 μLのDMSOを入れた)。試験化合物添加の5時間経過時に

50

、氷上に置き、2 mM EGTA(20 mM EGTA、四ナトリウムの、Ca⁺⁺およびMg⁺⁺を含有しないPBS(リン酸緩衝食塩水)(pH 7.2)の100 μL)を添加して、全てのインキュベーションを停止させた。得られた溶液を、ポリエチレントランスファーピペットで、15 mLのポリプロピレン遠心管に移し、4 において1200 gで10分間遠心分離した。各血液試料から100 μLの血漿を取り、別の15 mLのポリプロピレン遠心管に入れた1 mLのメタノールに添加し、ボルテックスして、-20 で終夜保存した。翌日、試料を2000 gで4 において10分間遠心分離し、上清をガラス管に移し、乾燥するまで留去した。EIA緩衝液で再構成し、適当に希釈(COX-1試料は2000倍、COX-2試料は500倍)してから、Cayman Chemical Co.(Ann Arbor, MI、カタログ番号519031)製のEIAキットを使用して、試料をトロンボキサン₂について2連のウェルでアッセイした。

10

【0251】

ヒト全血におけるCOX-1およびCOX-2酵素活性の、示した濃度の試験化合物による%阻害を表1に示す。

【0252】

(表1)ヒト全血におけるCOX-1およびCOX-2酵素活性の%阻害

| 試験化合物 | COX-1 阻害 (100 μM における%) | COX-2 阻害 (10 μM における%) | COX-2 阻害 (1 μM における%) |
|-------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 実施例1 | 50 | 85 | 25 |
| 実施例2 | 10 | 100 | 55 |
| 実施例3 | 0 | 90 | 55 |
| 実施例4 | 0 | 20 | 10 |
| 実施例5 | 0 | 35 | 5 |
| 実施例6 | 50 | 40 | 5 |

20

【0253】

結果は、実施例1、2、3、4、5、および6の化合物がCOX-2選択性を持っていることを示している。

30

【0254】

本願に引用または記載する特許、特許出願および刊行物の各々の開示は全体の内容が参照として本明細書に組み入れられる。

【0255】

本発明を詳細に記載してきたが、数多くの変更および改良を本発明に加えることができること、ならびにそのような変更および改良は本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく加えることができることを当業者は理解すると考えられる。

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US03/20421 |
|---|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| IPC(7) : C07C 251/32, 251/72 US CL : 564/251, 254, 255, 256, 258 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 564/251, 254, 255, 256, 258 | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS on STN | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | Database CAPLUS on STN, Acc. No. 1997:527369, EMAM, H.A. Sulfur-containing activated nitriles: synthesis of thiophene, pyridine-2,6-dithione, 3,5-diarylaniline and pyridol[2,3-d]pyrimidine derivatives. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements (1996), 119, p. 249-256 (abstract). | 1 |
| A | WO 97/28121 A1 (MERCK FROSST CANADA INC.) 07 August 1997 (07.08.1997), see entire document. | 1-58 |
| A | US 5,789,413 A (BLACK et al) 04 August 1998 (04.08.1998), see entire document. | 1-58 |
| A | US 5,925,631 A (BLACK et al) 20 June 1999 (20.06.1999), see entire document. | 1-58 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: | | |
| "A" | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" |
| "E" | earlier application or patent published on or after the international filing date | "X" |
| "L" | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 07 January 2004 (07.01.2004) | | 26 MAY 2004 |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230 | | Authorized officer Brian J. Davis Telephone No. 703-308-0196 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/20421

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Group 163, claims 1-58

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/20421

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups 1-72, claim(s) 1-58, drawn to the compounds of formula I when b is a double bond and sides a and c are single bonds and X1-Y1-Z1 corresponds to definitions (a)-(ggg) (page 104-106); and when sides a and c are double bonds and side b is a single bond and X1-Y1-Z1 corresponds to definitions (a)-(m) (page 106). That is, each definition of the five-membered ring is a separate invention.

Groups 73-162, claim(s) 1-58, drawn to the compounds of formula II where A-B corresponds to definitions (a)-(c) (page 120) and when sides d and f are double bonds, and sides e and g are single bonds and X2-Y2-Z2 corresponds to definitions (a)-(i) (page 120-121); and when sides e and g are double bonds, and sides d and f are single bonds and X2-Y2-Z2 corresponds to definitions (a)-(h) (page 122); and when side g is a double bond, and sides d, e and f are single bonds and X2-Y2-Z2 corresponds to definitions (a)-(d) (page 122); and when side d is a double bond, and sides e, f and g are single bonds and X2-Y2-Z2 corresponds to the definitions (a)-(d) (page 122); and when side f is a double bond, and sides d, e and g are single bonds and X2-Y2-Z2 corresponds to definitions (a)-(b) (page 122-123); and when side e is a double bond, and sides d, f and g are single bonds and X2-Y2-Z2 correspond to definitions (a)-(b) (page 123); and when sides d, e, f and g are single bonds and X2-Y2-Z2 corresponds definition (a) (page 123). That is, each definition of the five-membered ring is a separate invention.

Group 163, claim(s) 1-58, drawn to the compounds of formula III.

Groups 164-167, claim(s) 1-58, drawn to the compounds of formula IV when X4 and Z4 independently correspond to the definitions (a)-(b) (page 125).

Group 168, claim(s) 1-58, drawn to compounds of the formula V.

Group 169, claim(s) 1-58, drawn to compounds of the formula VI.

Group 170, claim(s) 1-58, drawn to compounds of the formula VII.

Groups 171-210, claim(s) 1-58, drawn to compounds of the formula VIII when X8 corresponds to definitions (a)-(d) (page 136) and A1-A4 are independently carbon or nitrogen. That is, each definition of the six-membered ring is a separate invention.

Group 211, claim(s) 1-58, drawn to compounds of the formula IX.

Groups 212-282, claim(s) 1-58, drawn to compounds of the formula X when sides h, k and j are single bonds, and sides i and l are a double bond and X10-Y10-Z10 corresponds to definitions (a) or (b) (page 139); and when sides i, k and l are single bonds, and sides h and j are double bonds and X10-Y10-Z10 correspond to the formula fragment on page 140; and when sides h and j are single bonds, and side k and i is a single bond or a double bond and X10-Y10-Z10 corresponds to definitions (a) or (b) (page 140). That is, each definition of a ring core is a separate invention.

Group 283, claim(s) 1-58, drawn to compounds of the formula XI.

Groups 284-286, claim(s) 1-58, drawn to compounds of formula XII when X12 and Y12 have, independently, are defined by the formula fragments on page 145-146.

Groups 287-290, claim(s) 1-58, drawn to compounds of formula XIII when X13 and Y13 independently correspond to the definitions (a)-(b) (page 152).

Groups 291-382, claim(s) 1-58, drawn to compounds of formula XIV. That is, each definition of the six- and five-membered ring is a separate invention.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/20421

Group 383, claim(s) 1-58, drawn to compounds of formula XV.

Group 384, claim(s) 1-58, drawn to compounds of formula XVI.

The inventions listed as Groups 1-384 do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the claimed species do not possess a common core.

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|---------------|------------|
| A 6 1 P 7/00 | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P 7/02 | A 6 1 P 7/00 | |
| A 6 1 P 9/00 | A 6 1 P 7/02 | |
| A 6 1 P 9/10 | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 11/00 | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 11/02 | A 6 1 P 11/00 | |
| A 6 1 P 11/06 | A 6 1 P 11/02 | |
| A 6 1 P 13/00 | A 6 1 P 11/06 | |
| A 6 1 P 13/02 | A 6 1 P 13/00 | |
| A 6 1 P 13/12 | A 6 1 P 13/02 | |
| A 6 1 P 15/00 | A 6 1 P 13/12 | |
| A 6 1 P 17/00 | A 6 1 P 15/00 | |
| A 6 1 P 19/02 | A 6 1 P 17/00 | |
| A 6 1 P 25/00 | A 6 1 P 19/02 | |
| A 6 1 P 25/02 | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 25/28 | A 6 1 P 25/02 | 1 0 1 |
| A 6 1 P 27/02 | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 29/00 | A 6 1 P 27/02 | |
| A 6 1 P 31/00 | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 35/00 | A 6 1 P 31/00 | |
| A 6 1 P 37/08 | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 37/08 | |
| | A 6 1 P 43/00 | 1 0 7 |
| | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ラナタング ラマニ アール.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ベイツ ロード 1 1

(72)発明者 リチャードソン ステュワート ケイ.

アメリカ合衆国 コネチカット州 トランド オータム ドライブ 5 5

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA011 ZA012 ZA021 ZA022 ZA151 ZA152 ZA161
 ZA162 ZA211 ZA212 ZA331 ZA332 ZA341 ZA342 ZA361 ZA362 ZA451
 ZA452 ZA511 ZA512 ZA541 ZA542 ZA591 ZA592 ZA661 ZA662 ZA681
 ZA682 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892 ZA961 ZA962 ZB071 ZB072 ZB111
 ZB112 ZB131 ZB132 ZB221 ZB222 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB311
 ZB312 ZC021 ZC022
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA15
 ZA16 ZA21 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59 ZA66
 ZA68 ZA81 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB22 ZB26 ZB27 ZB32
 ZC02